“十一五”国家重点图书
化学与应用化学研究生教学用书

高等有机化学

荣国斌　袁履冰　王全瑞
杨　毅　李明慧　编



華東理工大學出版社

B

“十一五”国家重点图书

化学与应用化学研究生教学用书

高等有机化学

荣国斌　袁履冰　王全瑞

杨　毅　李明慧　编

华东理工大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

高等有机化学/荣国斌,袁履冰等编.—上海:华东理工大学出版社,2007.10

化学与应用化学研究生教学用书

ISBN 978-7-5628-2115-1

Ⅰ.高... Ⅱ.①荣...②袁... Ⅲ.有机化学-研究生-教材 Ⅳ.O62

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第105214号

"十一五"国家重点图书

化学与应用化学研究生教学用书

高等有机化学

编　　者/荣国斌　袁履冰　王全瑞　杨　毅　李明慧

责任编辑/陈新征

责任校对/金慧娟　张　波

封面设计/王晓迪

出版发行/华东理工大学出版社

地　　址/上海市梅陇路130号,200237

电　　话/(021)64250306(营销部)

传　　真/(021)64252707

网　　址/www.hdlgpress.com.cn

印　　刷/常熟华顺印刷有限公司

开　　本/787mm×1092mm　1/16

印　　张/34

字　　数/889千字

版　　次/2007年10月第1版

印　　次/2007年10月第1次

印　　数/1-4050册

版　　号/ISBN 978-7-5628-2115-1/O·183

定　　价/58.00元

内容提要

本书包括有机分子结构和反应性及有机反应机理两大部分，共分13章，包括有机化合物中的键、结构与性能，酸和碱，立体化学，活泼中间体，周环反应，有机光化学，有机反应机理和测定方法，脂肪族化合物的取代反应，芳香族化合物的取代反应，碳-碳重键的加成反应，碳-杂（原子）重键的加成反应，消除反应和重排反应。各章均附有参考文献和习题，书末附有部分习题参考答案和有机化学学科常用英文文献缩写索引。

本书可供应用化学专业、化学专业及相关专业的研究生和高年级本科学生学习高等有机化学时作教材或参考用书和自学提高之用，也可供有关科研工作者参考。

序

1835年，世界上首次人工合成尿素的德国著名化学家维勒在给他的老师——瑞典化学大师贝采利乌斯的信中写道："有机化学当前足以使人发狂。它给人的印象就好像是一片充满了最神奇事物的原始热带森木；它是一片狰狞的、无边无际的、使人没法逃得出来的丛莽，也使人非常害怕走进去。"

维勒把有机化学描绘得如此富有魅力而又充满了恐怖，确实道出了有机化学刚从其他学说分离出来时的复杂与艰难。他最终在"原始森林"面前退缩了，放弃了有机化学的研究。

但这并没有使所有的人望而却步，无数的无畏者勇敢地闯进这片"原始森林"，为有机化学的发展，开辟了一条崭新的道路。自从有机化学成为一门学科以来，人们了解了分子的结构、性能，合成出各种各样有用的化工产品，这种根据一定的结构建立有机分子的手段，称为有机合成。我们今天的生活，几乎离不开有机物了。例如一百多年前，染料来自于动植物，自从发现煤焦油后，在很短的时间内合成出千百种鲜艳的产品代替了天然染料；从20世纪50年代起蓬勃发展的石油工业是把来源丰富的石油转化成众多的化工材料及产品；绝大多数药物是通过各种途径合成的有机物；我国资源丰富的中草药，长期以来用于治疗各种疾病，有机化学工作者通过提取、分离、搞清楚其有效成分，达到了更有效的利用或合成的目的；农业上广泛使用的肥料、植物生长激素、除草剂、杀虫剂、昆虫信息激素等绝大多数是人工合成的有机物；香料工业中合成香料已代替天然香料，人们还开发、合成了很多新型香料、感光材料（如彩色胶卷中所用的染料）以及液晶显示的材料等等，不胜枚举。

我国的有机化学已不再是限于少数领域，现在正在做大量有特色的工作，而且还有很多令人瞩目的新创造，尤其在金属参与的有机合成方法学、不对称催化与不对称合成以及生物活性天然产物的全合成等方面。但是作为一个发展中的有机化学大国，我们的有机化学也正在向其他的领域进军，从经典的物理有机化学到计算化学、分子识别超分子化学、化学生物学、有机材料化学乃至更广受瞩目的绿色化学和化学生物学都可以领略到前进的步伐。

华东理工大学出版社联合华东理工大学、四川大学、大连理工大学等院校开发编写"化学与应用化学"研究生教学用书之有机化学部分共有五套教材——高等有机化学、精细有机合成、现代有机合成化学、金属有机化学、绿色化学与化工。这些教材根据理工科硕士研究生的教学要求和特点编写而成，很好地体现了研究生教育是本科生教育的有机衔接、拓展和提升。并且，这些教材反映了现代有机化学的全貌和发展趋势，对系统地提高我国高等理工科院校研究生教材的质量大有益处。

是以序。

中国工程院院士　杨锦宗

前　　言

高等有机化学是一门富有生命力，用物理、化学和数学的方法来研究有机化学的一门学科。它为有机化学的各类新老问题提供理论指导，又与有机合成化学、金属有机化学、高分子科学、材料科学、药物设计、生命科学和理论化学等有着密切的联系并相互渗透促进。高等有机化学所取得的每一成果和突破对提高化学学科乃至整个人类认识自然科学的水平都有着积极而又重要的作用。

本书主要涵盖有机化合物的结构与性能的关系及有机反应机理这两大领域。突出介绍如何运用物理的和化学的实验方法来正确处理和分析有机化学所涉及的基本概念，强调对发现问题、提出问题和解决问题能力的培养和训练，力求做到取材合理，论述清晰，着重应用，并能体现出新颖性和系统性。书中精选了有代表性的综述性和原始性研究文献，同时也主要参考了下列教材，它们有：

[1] Smith M B, March J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 5th, 6th ed. New York: John Wiley & Sons, **2001,2007.**

[2] Carey F A, Sunderberg R J. Advanced Organic Chemistry: Reactions and Synthesis. 4th ed. New York: Kluwer Academic / Plenum Pubrishers, **2001.**

[3] Issacs N S. Physical Organic Chemistry. 2d ed. London: Addison Wesley Longman, **1995.**

[4] Miller B. 吴范宏译. 荣国斌校. 高等有机化学——反应和机理. 上海：华东理工大学出版社，**2005.**

[5] Dorwald F Z. 田伟生、彭逸华译. 荣国斌校. 有机合成中的副反应. 上海：华东理工大学出版社，**2006.**

[6] Anslyn E V, Dougherty D A. Modern Physical Organic Chemistry. University Science Books, Sausalito, **2006.**

[7] 袁履冰. 物理有机化学导论. 大连：大连理工大学出版社，**2004.**

[8] 张永敏. 物理有机化学. 上海：上海科学技术出版社，**2001.**

[9] 荣国斌. 高等有机化学基础(修订本). 上海：华东理工大学出版社，化学工业出版社，**2001.**

参加本书编写的有大连理工大学袁履冰教授（第 1 章），复旦大学王全瑞教授（第 4～5 章），大连工业大学杨毅教授（第 8～12 章）和李明慧教授（第 13 章）。荣国斌编写其余各章并负责统稿。

高等有机化学发展迅速，可谓日新月异。限于作者水平，也未能详尽地查考最新文献，书中可能有些选材不当和论述有所谬误之处，诚盼读者批评指正。

荣国斌(ronggb @ ecust. edu. cn)

于华东理工大学　　2007.7

目　　录

13 重排反应

1 有机化合物中的价键、结构与性能

著名美国化学家 Pauling(鲍林)曾说过:"化学键是化学家手中的金钥匙。"为了详细描述微观化学键,需要用较为抽象的数学物理方法来建立模型。在有机化合物的结构中,化学键主要以共价键的形式存在,基本上用电子配对和分子轨道两种模型来描述。

1.1 Lewis 的电子配对学说

1916 年 Lewis(路易斯)提出了**电子配对学说**,他认为,原子相互结合成分子时,电子有配对的倾向,即电子配对形成共价键。通过电子配对,原子可以共享 1 对、2 对或 3 对电子,即原子间形成了单键、双键和叁键,在分子中各原子通常都具有八隅体的电子结构[1]。

还有一些具有配价键的情况。例如三氟化硼乙醚配合物:$(C_2H_5)_2\ddot{O}{:}BF_3$ 可以写成 $(C_2H_5)_2O^+—\bar{B}BF_3$ 或 $(C_2H_5)_2O \longrightarrow BF_3$。

为了便于正确写出 Lewis 结构,需要明确以下概念。

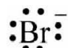
1.1.1 原子实

Lewis 结构的起点是原子和共价电子。用元素符号表示**原子实**(atomic core)——核和内层电子。原子实所带的正电荷数目等于价电子数,此正电荷称为原子实电荷。第三周期以后的元素的 d 电子包括在其原子实内。价电子明确标在原子符号(原子实)外,例如



增加或减少电子,则形成离子。离子的电荷由下式算得:

离子电荷=原子实电荷-元素符号外明确写出的价电子数,例如



如果一个离子含有两个或两个以上相互连接的共价键,则基团总电荷数必须等于总的原子实电荷减去共享和未共享的电子总数,例如

HO^- 总电荷数=(1+6)-8=-1

$^+CH_3$ 总电荷数=(3+4)-6=+1

1.1.2 价层占有度与形式电荷

与每个原子紧相邻的总电子数为其**价层占有度**(valence shell occupancy),它等于该原子外层未共享电子总数及该原子各键上成键电子总数之和。氢原子的价层占有度为 2,第二周期原子的价层占有度≤8,第三周期原子的价层占有度≤10、12。

形式电荷(formal charge)＝原子实电荷－电子主权数

所有未共享电子数和成键电子的半数之和称为该原子的**电子主权数**(electron ownership)。

例如，在HO^-中：

H 的形式电荷＝1－1＝0

O 的形式电荷＝6－7＝－1

在 $H_3N^+{-}^-BH_3$中：

H 的形式电荷＝1－1＝0

N 的形式电荷＝5－4＝＋1

B 的形式电荷＝3－4＝－1

形式电荷如同一本电子“账册”那样有用，可以粗略地指示分子(或离子)中电荷分布的情况。在一个结构式中，形式电荷的代数和必等于该结构的总电荷。

1.1.3 Lewis 结构式的书写程序及优势结构

Lewis 结构式的书写程序与原则：

第一，计算出各原子所贡献的价电子总数，若处理的对象是正负离子，则分别加减相应的数值。

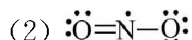
第二，写出各原子实符号，并填写由上步计算所得的电子数。填入时应符合各原子的价层占有度。

第三，在不违反上述步骤的原则下，尽量使结构式中的价键数目最多，未共享电子数最少，这种结构最稳定。

第四，计算出每一原子的形式电荷，并标明其电荷分布情况。其中，分子为电中性者最稳定；相反电荷靠近者较稳定；相同电荷距离越远越稳定。

例如：写出 NO_2的 Lewis 结构式。

(1) 价电子数＝5＋6×2＝17

(2) 

(3) 形式电荷：

左侧的 O＝6－6＝0

右侧的 O＝6－7＝－1

N＝5－4＝＋1

所以 NO_2 的 Lewis 结构式为 $:\ddot{O}=\dot{N}^{+}-\ddot{O}:^{-}$

Lewis 的电子配对学说基本上是定性的和直观的。1927 年，Heitler 和 F. London 用量子力学理论对氢分子的处理标志着近代价键理论的诞生[2]。于是，在氢分子的结构式(H—H)中的共价键就表示两个氢原子球形对称的 1*s* 原子轨道电子云的互相重叠，而在两个核间的区域内形成的一对电子占据的轨道；同理，H—Cl 表示氢原子的 1*s* 原子轨道与氯原子的 2*p* 轨道的重叠，如图 1－1 所示。

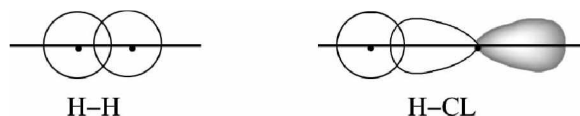


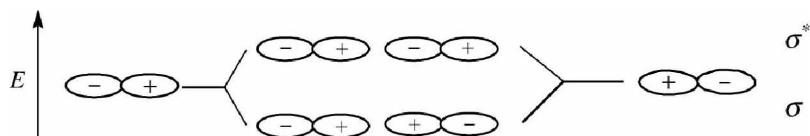
图 1－1　氢分子及氯化氢的共价键

CH_4、C_2H_4、C_2H_2则分别含有碳原子的 sp^3、sp^2及 sp 杂化原子轨道与氢原子的 1s 原子轨道重叠而形成的C—H、C—C 单键(σ 键)及C═C 双键(一个σ 键、一个π 键)及C≡C 叁键(一个σ 键、两个π 键)。

1.2 分子轨道理论

价键理论是以"形成共价键的电子只处于形成共价键的两原子之间"的定域观点为出发点的。而**分子轨道理论**是以"形成共价键的电子是分布在整个分子之中"的离域观点为出发点的。目前,常用德国化学家 E. Hückel(休克尔)提出的简单的分子轨道方法,通称 HMO 方法。

简单分子轨道理论用**原子轨道的线性组合**(LCAO)来表示分子轨道,即分子轨道是由原子轨道组合形成的,常用**波函数** Ψ 来表示,一个轨道最多能填充两个电子。两个原子轨道的组合,形成两个分子轨道,其中一个能量比原子轨道的能量低的叫**成键轨道**(bonding orbital),另一个能量比原子轨道的能量高的叫**反键轨道**(antibonding orbital)。例如 C—C 键的成键轨道σ,表示两个(+)位相之间的作用;两个位相不同的(+)和(−)之间的作用是反键(σ^* 轨道),例如两个 p 轨道的组合如下:



同样,可以描述两个 p 轨道组成的π 轨道:

两个 p 轨道的侧面重叠显然比在σ 键中的小,所以π 键比σ 键弱。HMO 方法在处理共轭π 体系分子时,只把σ 键看作分子骨架,而把π 电子看作是围绕σ 电子、内层电子和原子核在内的分子实运动的分子轨道。用这样的方法处理 1,3-丁二烯时可以表示为由 4 个 p 轨道形成的线性组合,用 4 个波函数(ψ_1~ψ_4)来描述其π 键。如图 1-2 所示:

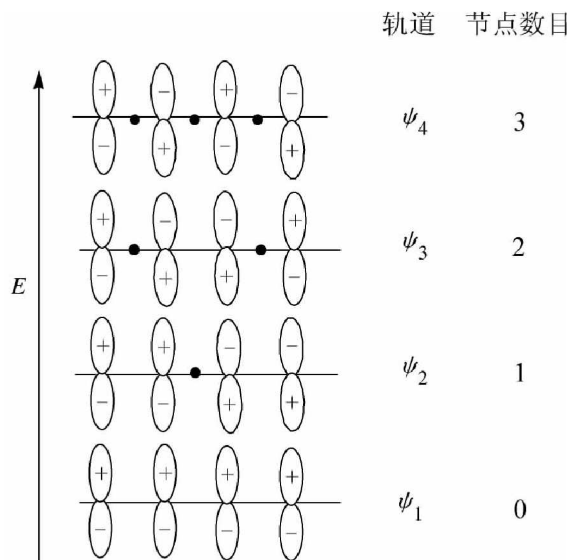


图 1-2 1,3-丁二烯的分子轨道

图中,ψ_1、ψ_2是成键π 轨道,而 ψ_3、ψ_4是反键π^* 轨道。节点数目表示位相的不连续情况,随

分子轨道能级的升高而增加。用同样的方法可以处理己三烯、辛四烯等的分子轨道。

苯环中除了有6个sp^2杂化的碳原子外还有6个没有杂化的$2p$轨道，使苯的π分子轨道在整个碳架上离域，如图1-3所示。

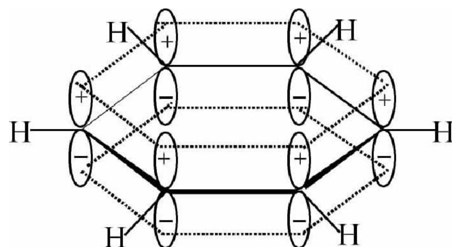


图1-3 苯环离域化的p体系

1.3 共价键的属性

共价键的属性主要指键长、键角、键能及键的极性和极化性等。

1.3.1 键长

形成共价键的两个原子核之间距离称为键长(键距)。键长等于成键两原子的共价半径之和，但远小于两原子的范氏半径之和，如图1-4所示。

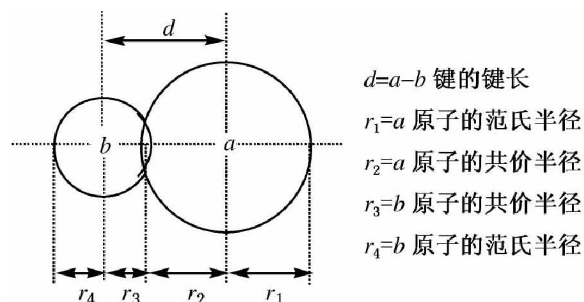


图1-4 范氏半径和共价半径

不同的共价键有不同的键长(表1-1)。相同的共价键，由于成键原子的杂化状态不同和分子中其他键的影响，其键长也稍有差异。表1-2给出一些不同状态的C—Cσ键和C—Hσ键的键长。相连的重键对它们的影响是较大的。

表1-1 常见共价键的键长

共价键	键长/nm	共价键	键长/nm	共价键	键长/nm	共价键	键长/nm
C—H	0.109	C—F	0.141	C═C	0.134	C≡C	0.120
C—C	0.154	C—Cl	0.177	C═N	0.128	C≡N	0.116
C—N	0.147	C—Br	0.191	C═O	0.122	H—N	0.103
C—O	0.143	C—I	0.212			H—O	0.096

表 1-2　原子的杂化状态及分子中其他键对键长的影响

键型(C—CH_3)	键长/nm	键型(C—C)	键长/nm	键型(C—H)	键长/nm
CH_3—CH_3	0.153	CH_2═CH—CH═CH_2	0.148	CH_3CH_2—H	0.109
CH_3CH_2—CH_3	0.154	CH_3CH═CH—CHO	0.146	$CH_3CH_2CH_2CH_2$—H	0.110
$CH_3CH_2CH_2$—CH_3	0.154	CH_2═CH—CN	0.143	CH_2═CH—H	0.108
C_6H_5—CH_3	0.152	CH≡C—CHO	0.145	CH_2═CHCH═CH—H	0.108
OHC—CH_3	0.146	OHC—CHO	0.138	OHC—CH═CH—H	0.107
NC—CH_3	0.146	CH≡C—CN	0.138	OHC—H	0.106
NC—C≡C—CH_3	0.146	NC—CN	0.138		

1.3.2　键角

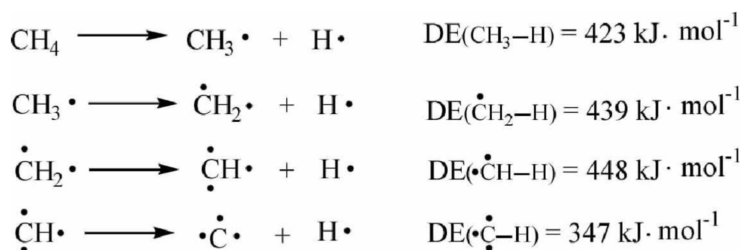
两价以上的原子在与至少两个原子成键时，键与键之间的夹角称为**键角**。键角的大小与成键的原子特别是成键的中心原子的杂化状态有关，也受分子中其他原子的影响。键角反映了分子的空间形象，对立体化学的研究非常重要。表 1-3 列出了某些键角的实测值。

表 1-3　某些键角的实测值

分子	键型	键角	分子	键型	键角
H_2O	H—O—H	104.5°	CH_2═CH_2	C═C (α, β)	α121.6° β116.7°
CH_4	H—C—H	109.5°	CH_2═C$(CH_3)_2$	C═C—C	124.5°
$CHCl_3$	Cl—C—Cl	112°	CH_3—CH═O	C—C═O	122°
$CH_3CH_2CH_3$	C—C—C	111.5°	CH≡CH	H—C≡C	180°

1.3.3　键能

当气态 1 mol 双原子分子的键断裂，形成中性原子或原子团时，所需吸收的能量叫做**键离解能**(bond dissociation energy)。但对多原子分子，如气态甲烷离解为碳原子和 4 个氢原子时所吸收的能量则是不同的。4 个 C—H 的离解能(DE)的平均值称为 C—H 的**平均键能**，简称键能，如



因此，甲烷的 C—H 的键能为(423＋439＋448＋347)/4＝414 kJ·mol^{-1}。表 1－4 列出了一些常见共价键的键能。

表 1－4　常见共价键的键能的近似值(单位：kJ·mol^{-1})

键	键 能	键	键能	键	键能
H—H	436	C—H	414.2	C＝C	610.9
C—C	347.3	N—H	389.1	C≡C	836.8
O—O	196.6	O—H	464.4	C＝N	615.0
Cl—Cl	242.7	Cl—H	431.8	C＝O(醛)	748.1
Br—Br	192.5	Br—H	389.1	C＝O(酮)	730.4
I—I	150.6	I—H	298.2	N—N	163.2

类似的键在不同的分子中，由于结构不同，键能也不同，它标志着分子的稳定性，表 1－5 列出了某些化合物中实际的键能。

表 1－5　某些化合物中实际的键能(单位：kJ·mol^{-1})

化 合 物	键	键　能
CH_3—CH_3	C—H	410.65
	C—C	348.28
CH_3Cl	C—H	413.16
	C—Cl	349.11
CH_3CH_2SH	C—H	413.16
	C—C	348.28
	C—S	300.55
	S—H	370.04
CH_3COCH_3	C—H	413.16
	C—C	352.88
	C＝O	730.46
$(CH_3)_3N$	C—H	413.16
	C—N	302.23
CH_3CH_2OH	C—H	413.16
	C—C	346.18
	C—O	338.65
	O—H	470.93
C_6H_5CH＝CH_2	C—H	413.16
	C—H	406.71
	C—C	512.47
	C—C	356.97
	C＝C	604.01

（续表）

化合物	键	键能
CH_3CHO	C—H	413.16
	C—H	402.69
	C—C	354.14
	C═O	748.04
C_6H_5Br	C—H	413.16
	C—C	512.47
	C—Br	297.62
CH_3COOH	C—H	413.16
	C—C	343.25
	C═O	725.01
	C—O	460.88
	O—H	468.41
C_6H_5CHO	C—H	406.71
	C—H	404.21
	C—C	512.47
	C—C	356.97
	C═O	746.97
$(CH_3CO)_2O$	C—H	413.16
	C—C	357.48
	C—O	460.88
	C═O	725.02

键的键能反映了键的强度，即分子的热力学稳定性。利用键能的数据可以估算有关的反应热，尤其在自由基反应中的反应热。

1.3.4　键的极性和极化性

两个相同原子组成的共价键，成键电子云对称地分布在两核周围，这种键无极性，称作**非极性共价键**，例如 H—H、Cl—Cl、CH_3—CH_3键等。两个不同原子组成的共价键，由于两原子的电负性不同，即吸引电子的能力不同，成键电子云非对称地分布在两核周围，在电负性大的原子一端电子云密度较大，具有部分负电荷性质，用 δ－表示，另一端电子云密度较小，具有部分正电荷性质，用 δ＋表示，这种键具有极性，称作**极性共价键**，如$^{\delta+}$H－Cl$^{\delta-}$、$^{\delta+}$$CH_3$－Cl$^{\delta-}$、$^{\delta+}$$CH_3$－OH$^{\delta-}$等。**键的极性**大小主要取决于成键两原子的电负性值之差，与外界条件无关，是永久的性质。表 1－6 列出了某些常用元素的电负性。

表 1-6 常见元素的电负性

元素	x	S	元素	x	S
Li	1.0	0.74	Mg	1.2	1.56
H	2.1	3.55	S	2.5	4.11
C	2.5	3.79	Cl	3.0	4.93
N	3.0	4.49	Ca	1.0	1.22
O	3.5	5.21	Hg	1.92	2.93
F	4.0	5.75	Sn	2.02	3.10
Na	0.9	0.70	Pb	2.01	3.08

注：x 为 Pauling 的数据；S 为 Sanderson 的数据。

键的极性由**键矩**（又称键偶极矩）度量，定义为：$\mu = e \cdot d$
式中，e 为正负电荷中心上的电荷值，C；d 为正负电荷中心间距离（偶极长），m；μ 为键矩，C·m。常见共价键的键矩列入表 1-7 中。键矩是向量，一般用箭头表示指向键的负电荷端，例如：$\underset{\longmapsto}{\text{H—Cl}}$。

表 1-7 常见共价键的键矩（单位：10^{-30} C·m）

共价键	μ	共价键	μ
H—C	1.33	H—I	1.27
H—N	4.37	C—N	0.73
H—O	5.04	C—O	2.47
H—S	2.27	C—S	3.00
H—Cl	3.60	C—F	4.70
H—Br	2.60	C—Cl	4.78
C—Br	4.60	C—I	3.97
C═O	7.67	C≡N	11.67

分子的极性由分子的偶极矩度量。双原子分子的偶极矩就是键矩；多原子分子的偶极矩是由组成它的共价键的键矩的向量之和决定的。例如，四氯化碳分子的偶极矩为零；氯甲烷的偶极矩为 6.20×10^{-30} C·m。一些常见化合物的偶极矩列入表 1-8 中。

表 1-8 一些常见化合物气态时的偶极矩（单位：10^{-30} C·m）

化合物	偶极矩	化合物	偶极矩	化合物	偶极矩
H_2O	6.14	CH_3NH_2	4.37	CH_3OCH_3	4.34
NH_3	4.87	CH_3OH	5.67	CH_3CHO	8.97
CH_2Cl_2	5.43	CH_3CH_2OH	5.64	CH_3COCH_3	9.60
CH_3Cl	6.20			HCOOH	4.70

共价键在外界电场(F)作用下,键的极性发生变化,产生了诱导偶极矩,称为键的极化性,又称**可极化性**(polarizability)。键的极化性常用键的**极化度**或**极化率**(α)来度量:$\mu_i = \alpha \cdot F$。

键的极化度表示成键电子被成键原子核电荷约束的相对程度,除了与成键原子的体积、电负性和键的种类有关外,还与外加电场强度有关。成键原子的体积越大、电负性越小,对成键电子的约束越小,键的极化度越大。例如,碳卤键的极化度为 C—I > C—Br > C—Cl > C—F;碳碳双键中 π 键比 σ 键易极化。外电场越强,键的极化度越大。成键电子和原子核都在运动,使键产生诱导键矩,所以不论共价键是否是极性键,均有一定的极化度。

有机化合物分子中键的极性和极化性,既影响它们的物理性质,也反映了分子的化学活性。

1.4 有机化合物分子中的电子效应

有机化合物的**电子效应**(electronic effect),也称**极性效应**(polar effect),主要包括诱导效应、共轭效应及场效应。

1.4.1 诱导效应

由于成键原子的电负性不同,引起电子云沿着 σ 键链按一定方向移动,也就是键的极性沿着键链依次通过静电诱导传递的效应,称为**诱导效应**(inductive effect),简称 I 效应。诱导传递的方向是以 C—H 键的极性为标准的。比氢的电负性大的原子或基团,属于吸电子基或亲电基,它的诱导效应为吸电子效应,常以 −I 表示;反之,则属于给电子基或斥电基,它的诱导效应为给电子诱导效应,常以 +I 表示,如

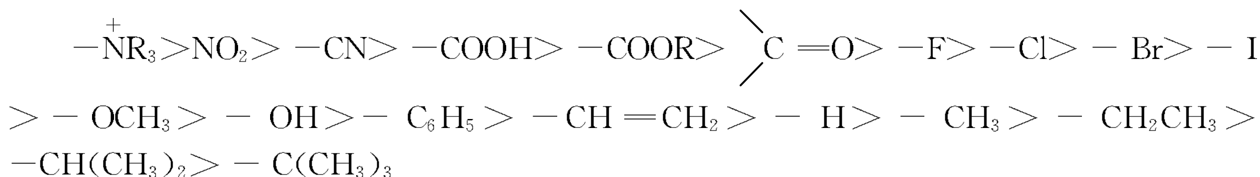


−I 效应　　　　+I 效应

诱导效应的作用与取代基的性质、数目及距离有关,如

(1)	FCH_2COOH	$ClCH_2COOH$	$BrCH_2COOH$	ICH_2COOH
pK_a	2.59	2.86	2.90	3.18
(2)	CH_3COOH	$ClCH_2COOH$	$Cl_2CHCOOH$	Cl_3CCOOH
pK_a	4.76	2.86	1.36	0.63
(3)	$CH_3CH_2CH_2COOH$	$ClCH_2CH_2CH_2COOH$	$CH_3CHClCH_2COOH$	$CH_3CH_2CHClCOOH$
pK_a	4.82	4.52	4.06	2.80

通过以上几个系列数据可见:羧酸中烃基的氢原子被卤素取代后,酸性增强;在烃基的同一位置引入卤原子越多,酸性越强;引入的卤原子离羧基越近,酸性越强;碳卤键的极性越大,酸性越强;同理,烷基取代后酸性降低。根据实验测得,各种基团的吸电子能力顺序为



$-\overset{+}{N}R_3 > NO_2 > -CN > -COOH > -COOR > \rangle C{=}O > -F > -Cl > -Br > -I > -OCH_3 > -OH > -C_6H_5 > -CH{=}CH_2 > -H > -CH_3 > -CH_2CH_3 > -CH(CH_3)_2 > -C(CH_3)_3$

H 前面的基为吸电子基,H 后面的为给电子基。这个顺序是近似的,当这些基团连到不

同母体化合物上，母体化合物中其他基不同，互相作用结果会使它们的诱导效应有所改变。具有+I 效应的除烷基外，还有少数负离子，如$—O^-$，$—COO^-$等带有一个过量负电荷的基团也表现出+I 效应，它们比烷基的+I 效应强。

以上讨论的诱导效应是在静态(基态)时的情况，即**静态诱导效应**。当发生化学反应时，因外界电场的影响，共价键的电子云分布将发生变化，键的极性会有所改变，这种现象称为**动态诱导效应**。静态和动态诱导效应的方向在多数情况下是一致的，但往往由于起因不同，导致两者的结果不同，因为当发生反应时，电子要向着有利于反应进行的方向转移。如碳卤键的极性大小为：C—F > C—Cl > C—Br > C—I，但当卤烷进行亲核取代反应时，其相对活性大小则为：C—I > C—Br > C—Cl。

这是因为在同族元素中，随着原子序数增大，电负性降低，其电子云受到核的约束也相应减弱，所以极化性增大，反应活性也增强，这时动态诱导效应起着主导的作用。

在同周期元素中，动态诱导效应随着原子序数的增大而减弱。这是因为电负性增大，使电子云受到核的约束相应加强，所以极化性减弱，反应活性降低，如$—CR_3 > —NR_2 > —OR > —F$。

对同一元素的原子，共价电子的活性将因负电荷的存在而增大，因正电荷的存在而降低。因此动态诱导效应的相对强度为$—O^- > —OR > —^{+}OR_2$。

同一种中性原子的动态诱导效应与其电子云密度有关，电子云密度较大的，其动态诱导效应也较强，如$—C(CH_3)_3 > —CH(CH_3)_2 > —CH_2CH_3 > —CH_3$。

π 键的极化度大于σ 键，若原子的饱和程度不同，则动态诱导效应也因不饱和键的存在而增大，如$=NR > —NR_2$。

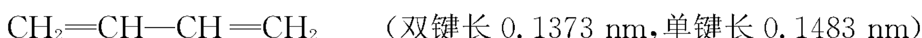
静态诱导效应是分子固有的性质，它可以促进反应的进行，也可以阻碍反应的进行。而动态诱导效应是由反应试剂引起的，所以它总是有助于反应的进行。因此，在反应过程中，动态因素往往起主导作用。

1.4.2 共轭效应

共轭体系分子中，原子间相互影响，引起电子云密度平均化的效应称为**共轭效应**(conjugative effect)，又称电子离域或键的**离域效应**(delocalization effect)，简称 C 效应。

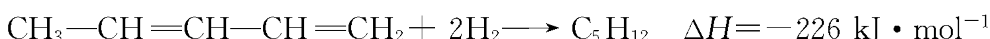
(1) π-π 共轭效应

以 1,3-丁二烯为例，**π-π 共轭效应**使其键长平均化，如

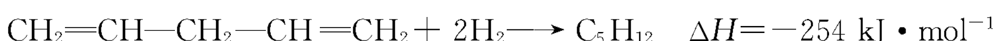


$CH_2=CH—CH=CH_2$ (双键长 0.1373 nm，单键长 0.1483 nm)

即单键较孤立的键长(C—C 0.154 nm)短些；双键较孤立的键长(C=C 0.134 nm)长些。另外，由于电子离域，体系能量降低，如



$CH_3—CH=CH—CH=CH_2 + 2H_2 \longrightarrow C_5H_{12} \quad \Delta H = -226\ kJ \cdot mol^{-1}$



$CH_2=CH—CH_2—CH=CH_2 + 2H_2 \longrightarrow C_5H_{12} \quad \Delta H = -254\ kJ \cdot mol^{-1}$

两者相差 28 $kJ \cdot mol^{-1}$，即 1,3-戊二烯比 1,4-戊二烯的能量低 28 $kJ \cdot mol^{-1}$，称为**共轭能**(E_c)。又如在苯分子中，六个 C—C 键的键长均相等(0.140 nm)，共轭能高达 150 $kJ \cdot mol^{-1}$。

(2) p-π 共轭效应

与双键碳原子相连的原子上如有 p 轨道，这个 p 轨道与π 键的 p 轨道形成 ***p-π* 共轭体系**。如氯乙烯($CH_2=CH—\ddot{Cl}$)，分子中的 C=C 键长为 0.138 nm，C—Cl 的键长为 0.167

nm，与乙烯中的 C＝C 键（0.134 nm）及氯甲烷中的 C—Cl 键（0.177nm）不同，也存在键长平均化的现象。这样的结构在有机化合物中较多，如

$CH_3—\ddot{O}—CH=CH_2$　甲基乙烯基醚　　苯酚（$C_6H_5—\ddot{O}H$）　　$CH_3—C(=O)—\ddot{N}H_2$　乙酰胺

除中性分子外，离子及自由基中也有共轭效应，如

$$CH_2=CH—\overset{+}{C}H_2,\quad CH_2=CH—\overset{-}{C}H_2,\quad CH_2=CH—\dot{C}H_2$$

它们在性能上均有特殊的表现，如下列反应的方向。

氯乙烯的亲电加成方向：

$$CH_2=CH—\ddot{Cl} + H—Cl \longrightarrow CH_3—CHCl_2$$

乙烯醇的重排方向：

$$CH_2=CH—\ddot{O}H \longrightarrow CH_3—CHO$$

丙烯的 α-H 卤代方向：

$$CH_3—CH=CH_2 + \dot{Cl} \xrightarrow{h\nu} \dot{C}H_2—CH=CH_2 + HCl$$

$$\xrightarrow{Cl_2} Cl—CH_2—CH=CH_2 + \dot{Cl}$$

由于上述 p-π 共轭效应的影响，烯丙基自由基、正离子或负离子均较其相应的丙基自由基、丙基正离子或丙基负离子稳定。这是因为 p-π 共轭使得电子云密度平均化，可以表示为：

$$\overset{\delta\bullet}{C}H_2\text{┅}CH\text{┅}\overset{\delta\bullet}{C}H_2,\quad \overset{\delta+}{C}H_2\text{┅}CH\text{┅}\overset{\delta+}{C}H_2,\quad \overset{\delta-}{C}H_2\text{┅}CH\text{┅}\overset{\delta-}{C}H_2$$

如果双键碳原子和有 p 轨道的原子不直接相连，则不存在 p-π 共轭效应。

共轭效应有吸电子的共轭效应（－C）及给电子的共轭效应（＋C），例如

＋C 效应：

$$CH_3\rightarrow CH=CH—CH=CH_2\qquad CH_2=\underset{\uparrow\atop CH_3}{C}—CH=CH_2\qquad CH_3—\ddot{O}—CH=CH_2\qquad CH_2=CH—\ddot{Cl}$$

－C 效应：

$$CH_2=CH—CH=CH—C\equiv N\qquad CH_2=CH—CH=CH—CH=O\qquad CH_2=CH—C\equiv CH$$

－C 效应在同周期元素中随原子序数的增大（电负性增强）而愈强；带正电荷的元素具有相对更强的－C 效应，例如

$$=O > =NR > =CR_2;\qquad =\overset{+}{N}R_2 > =NR$$

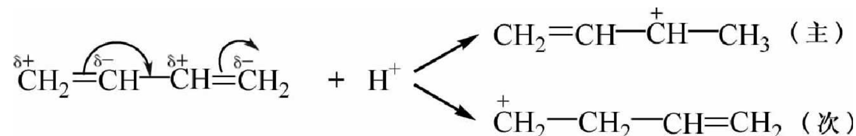
＋C 效应在同周期元素中随原子序数的增大而减弱；带负电荷的元素具有相对更强的＋C 效应，例如

$$—NR_2 > —OR > —F;\qquad —O^- > —OR > —\overset{+}{O}R_2$$

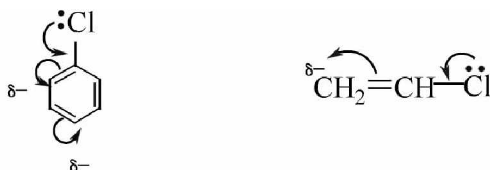
在同族元素中，＋C 效应则随中心原子的原子序数的增大而降低，例如


—F>—Cl>—Br>—I;　　—OR>—SR>—SeR

以上所讨论的共轭效应是共轭体系分子内的固有特性，统称为静态共轭效应，如丁二烯分子的键长平均化、具有共轭能等表现。但当在反应过程中，在外界电场影响下则表现出瞬时的共轭效应，属于动态共轭效应，如丁二烯分子在卤化氢试剂进攻时出现的正负电荷交替分布的现象：



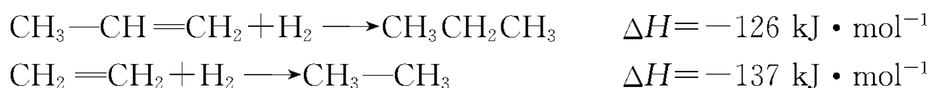
动态共轭效应在反应过程中往往起主导作用而且促进反应的进行。例如，氯苯在静态下是 − I > + C 效应，但在亲电取代过程中，由于动态+C 效应起主导作用，反应的结果是主要生成邻对位的取代产物；氯乙烯的亲电加成反应也类似：



(3) 超共轭效应

超共轭效应(hyperconjugative effect)是指 σ 键(常见 C—H 键)与 π 键或 p 轨道，甚至 σ 键与 σ 键之间共轭体系也表现有某些离域现象。

1) σ-π 超共轭效应　这类共轭效应虽然较 π-π 或 p-π 共轭效应弱得多，但也有明显的作用，例如



$$CH_3—CH=CH_2+H_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH_3 \qquad \Delta H=-126\ kJ\cdot mol^{-1}$$

$$CH_2=CH_2+H_2 \longrightarrow CH_3—CH_3 \qquad \Delta H=-137\ kJ\cdot mol^{-1}$$

它们之间的差值($11\ kJ\cdot mol^{-1}$)称为**超共轭能**。而且，丙烯分子中的 C—C 键长为 0.148 nm，C=C 键长为 0.135 nm，也存在键长平均化的现象。这是由于甲基中的 C—H σ 键与 π 键有一定程度的相互重叠，即 σ 电子与 π 电子都发生离域。σ-π 共轭效应使丙烯分子趋于稳定，如图 1－5：

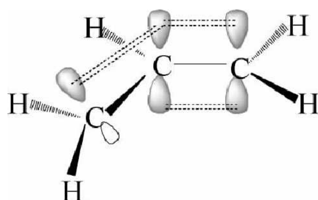
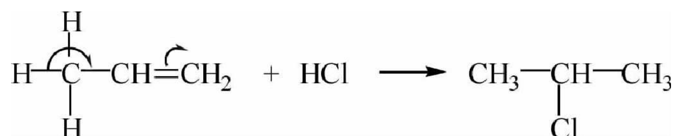
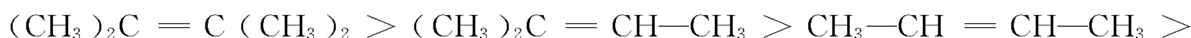


图 1－5　丙烯分子中的 δ-π 共轭效应

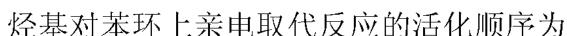
而且丙烯的亲电加成符合 Markovnikov 规则：



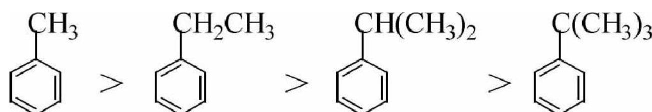
类似的例子在有机化学中也不少，例如，在烯烃中，与 C=C 键连接的甲基越多，(即C—H 键越多)，σ-π 共轭效应越强，例如，烯烃的热力学稳定性顺序为：


$(CH_3)_2C=C(CH_3)_2 > (CH_3)_2C=CH—CH_3 > CH_3—CH=CH—CH_3 >$

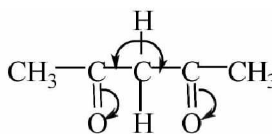
$CH_3CH_2CH{=}CH_2 > CH_2{=}CH_2$



烃基对苯环上亲电取代反应的活化顺序为



许多化合物的 α-H 的活泼性，在性能上各有显著的表现，例如



2）σ-p 超共轭效应　C—H 键与 p 轨道的共轭，在结构上与 σ-π 共轭是一样的。例如，烷基自由基及正离子的稳定性顺序为

$$(CH_3)_3\dot{C} > (CH_3)_2\dot{C}H > CH_3\dot{C}H_2 > \dot{C}H_3$$



$$(CH_3)_3\overset{+}{C} > (CH_3)_2\overset{+}{C}H > CH_3\overset{+}{C}H_2 > \overset{+}{C}H_3$$

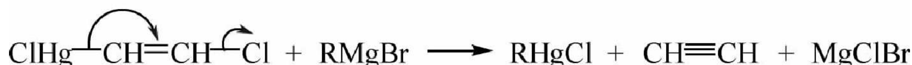
前者表现为烷基的自由基取代或氧化反应的活性顺序为：叔(3°)>仲(2°)>伯(1°)；后者表现为烯烃亲电加成的 Markovnikov 规则，如

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + H^+ \longrightarrow \underset{(主)}{(CH_3)_2\overset{+}{C}CH_3} + \underset{(次)}{(CH_3)_2CH\overset{+}{C}H_2}$$

同理，烯烃的自由基加成反应（过氧化物效应）如下

$$CH_3{-}CH{=}CH_2 + \dot{B}r \longrightarrow \underset{(主)}{CH_3{-}\dot{C}H{-}CH_2Br} + \underset{(次)}{CH_3{-}\underset{Br}{CH}{-}\dot{C}H_3}$$

在某些特殊的结构体系中，也存在着 σ-σ 超共轭效应，例如



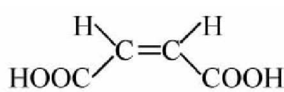
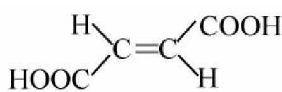
$$ClHg{-}CH_2{-}CH_2{-}OH + HCl \longrightarrow HgCl_2 + CH_2{=}CH_2 + H_2O$$

$$ClHg{-}CH{=}CH{-}Cl + RMgBr \longrightarrow RHgCl + CH{\equiv}CH + MgClBr$$

超共轭效应可以解释很多有机化学中的物化性能及化学反应。

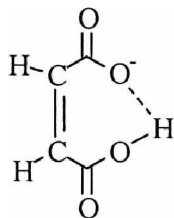
1.4.3　场效应

场效应(field effect)又称空间诱导，即不是通过键链而是通过空间传递的电子效应，在空间产生一个静电场。例如，在二元酸中，通常都是 $K_1 > K_2$（$pK_1 < pK_2$）：

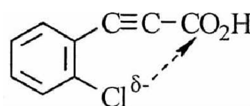



	HOOC—COOH	(Z)	(E)
pK_1	1.3	2.0	3.0
pK_2	4.27	6.3	4.4

但是对于 pK_1而言，(E)＞(Z)，这是由于羧基吸电子的场效应所致，即两个偶极相同（或电荷相同）而近距离相互排斥的结果，所以当两个羧基靠得越近时，这种场效应就越显著。而对 pK_2的影响主要是氢键，因为在顺式中可以形成如下的分子内氢键，使第二个羧基不易解离，所以表现为 pK_2增大。



场效应往往与诱导效应的方向是一致的，但有时也与诱导效应的方向相反，如邻氯苯基丙炔酸比间、对位异构体的酸性小，这是由于氯原子所带的部分负电荷(δ-)产生的供电场效应所致：



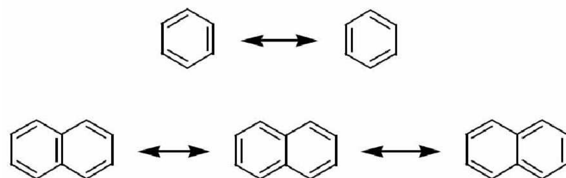
1.5 共振论[6-8]

对于那些结构较为简单的化合物，Lewis 结构式就可以了解其化学性质的概貌。但对一些复杂的结构，如共轭体系分子等，Lewis 结构模型就显得粗糙而简单了，因此，出现了价键法的延伸——共振结构的模型。

20 世纪 30 年代，Pauling 等提出了**共振论**(resonance theory)，它概括了大量的实验资料，发展了经典的 Lewis 结构学说。共振论以其通俗简洁的化学语言和经典的结构要素，提供了直观的物理模型，简明、有效地解释了许多物理、化学问题。这是化学结构理论的一个合理发展，迄今仍是有机化学中的主导性理论。

1.5.1 共振论的基本要点

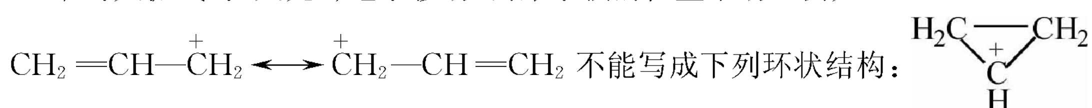
1) 当一个分子、离子或自由基按价键规则可以写出一个以上的 Lewis 结构式时，则真实的结构就是这些**共振结构式**（正则式）的杂化体，共振式之间用双箭号联系起来。例如苯和萘：



任何一个共振式实际上并不存在，也不能代表真实的分子结构。

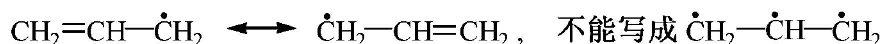
2) 书写共振式时，只允许电子移动，而原子核的位置不动。例如

$CH_2{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2 \longleftrightarrow \overset{+}{C}H_2{-}CH{=}CH_2$ 不能写成下列环状结构：



3）所有共振式，必须符合 Lewis 结构。例如，甲醇结构式中，$H_3C=\overset{+}{\underset{..}{O}}—H$，碳为五价是错误的。

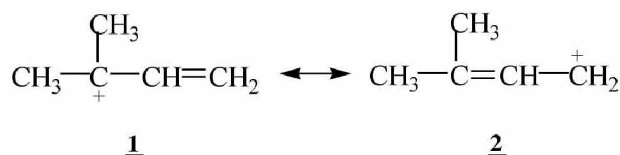
4）所有共振式中必须有相等的未成对电子数，例如



5）真实分子的能量低于所写出的任何一个共振式的能量，称为**共振能**（E_R）。

6）等价的共振式对杂化体的贡献亦等价。有等价共振式的结构稳定性高。

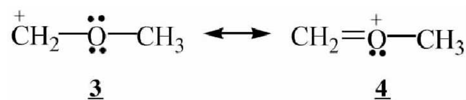
7）较稳定的共振式对杂化体的贡献较大，例如



由于<u>1</u> 中的正电荷较分散，故较稳定，在杂化体中以<u>1</u> 为主。

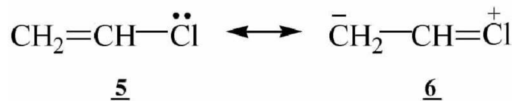
8）共价键数目越多的共振式越稳定。

9）在共振式中如所有的原子都有完整的价电子层，则较为稳定，对杂化体的贡献较大，例如



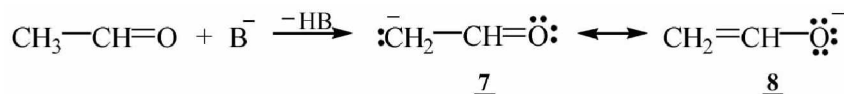
<u>4</u> 式较稳定。

10）电荷分离的共振式稳定性降低。例如：



<u>6</u> 式较不稳定。

11）在共振式中，负电荷在电负性较强的原子上较在电负性较弱的原子上稳定性高，例如



<u>8</u> 式较稳定。

12）同类化合物（如同分异构体），共振式较多的较为稳定，如

菲（5 个）＞蒽（4 个）；联苯（4 个）＞萘（3 个）

归纳以上 12 条，可概括为以下四点：

1）共振的概念（第 1 条）；

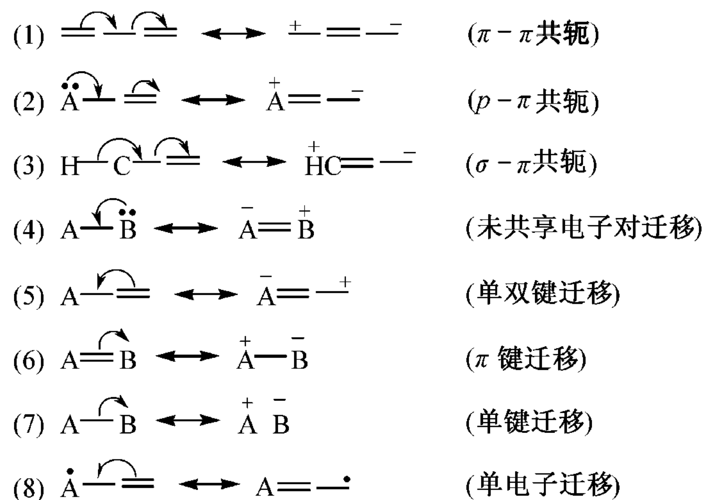
2）共振式的书写规则（第 2、3、4 条）；

3）共振稳定作用（第 5、6、12 条）；

4）共振式的稳定性及主次的判别（第 7、8、9、10、11 条）。

1.5.2 共振式的类型

共振式可分为以下八类：



根据以上的共振式类型，可知共振与共轭的区别与联系有以下几点：

1）共振与共轭本质上相同；

2）共轭与共振存在着形式上的因果关系；

3）共振较共轭具有更明确的"动态"概念；

4）共振较共轭的范围更广泛。

另外，需要说明的是共振杂化体既不是共振式的混合物，也不是它们之间的互变异构体，二者之区别可用图 1－6 表示。

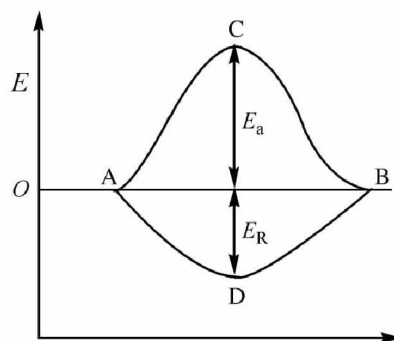
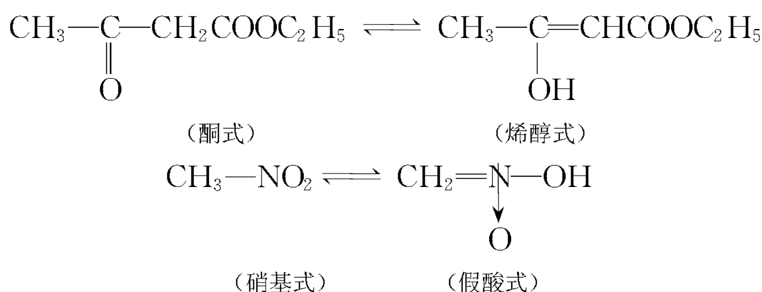


图 1－6

图中，C 表示 A、B 两个化合物之间的互变异构过渡态，具有正活化能 E_a；D 表示这个化合物由 A、B 两个共振式形成的杂化体，具有负的共振能 E_R。

1.6 互变异构

互变异构(tautomerism)可以用来描述在任何情况下和任何条件下异构体的可逆的互相转化。实际上，本节所讲的互变异构是指十分容易相互转变、能迅速达到动态平衡，而且彼此间的差异仅在于：电子分布、一个相对活动的原子或基团的位置。在绝大多数实例中，活动的原子是氢，将此现象称为"**质子转变**"，如 β-酮酸酯和脂肪族硝基化合物的互变异构：



1.6.1　结构对互变异构速率的影响

实验发现，分子中 α-H 的热力学酸性标度(K_a、pK_a)与它的电离速率，即动力学酸性标度(k)是不同的，因为 k 取决于活化自由能($\Delta G^{\neq}$)，K_a 取决于自由能(ΔG^0)，两者之间没有必然的联系。粗略地看，结构的改变将导致较高的 K_a，也将导致较大的 k。但是，例外的情况仍有许多。如表 1-9 所看到的硝基甲烷与乙酰乙酸乙酯的 pK_a 相近，而 k 值却相差近 10^5 倍，原因是形成的烯醇型结构的稳定性不同。

表 1-9

化合物	pK_a	k/s^{-1}	化合物	pK_a	k/s^{-1}
$CH_2(NO_2)_2$	4	8.3×10^{-1}	$CH_2(CN)_2$	12	1.5×10^{-2}
$CH_2(COCH_3)_2$	8.8	1.7×10^{-2}	$CH_2(COOC_2H_5)_2$	13.3	2.5×10^{-5}
CH_3NO_2	10.2	4.3×10^{-8}	CH_3COCH_3	20	4.7×10^{-10}
$CH_3COCH_2COOC_2H_5$	10.7	1.2×10^{-3}			

1.6.2　结构对互变异构平衡位置的影响

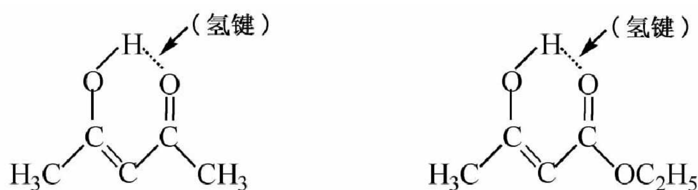
结构对互变异构平衡位置的研究以“酮式 $\rightleftharpoons$ 烯醇式”体系研究得最多。它们的相对比例通常可以用化学方法测定，如用 Br_2 滴定烯醇式(要求互变的速率很慢)。较为精确和方便的方法是光谱法，如 IR 谱中，可看到酮式的 1718 cm^{-1} 和烯醇式的 1650 cm^{-1} 峰。

在简单的羰基化合物如丙酮中，平衡时烯醇式的比例很小导致烯醇式增加的结构特点可以从表 1-10 中看出。

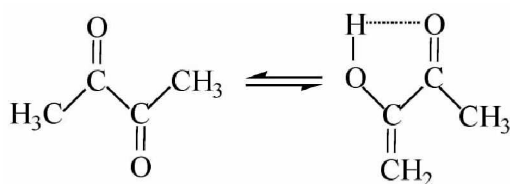
表 1-10　部分化合物平衡时烯醇式所占比例

化合物	烯醇式/%	化合物	烯醇式/%
CH_3COCH_3	1.5×10^{-4}(在液相中)	$CH_3COCH_2COOC_2H_5$	8.0
$CH_2(COOC_2H_5)_2$	7.7×10^{-2}	$CH_3COCH(C_6H_5)COOC_2H_5$	30.0
$NCCH_2COOC_2H_5$	2.5×10^{-1}	$CH_3COCH_2COCH_3$	76.4
环己酮	1.2	$C_6H_5COCH_2COCH_3$	89.2
丁二酮	5.6×10^{-3}	环戊-1,2-二酮	100

由表 1-10 可知：对烯醇式起稳定作用的结构因素主要是重键或者 π 轨道与烯醇式中的 C═C 共轭，其中以 C═O 较有效，苯基的外加效果很显著；另一个是形成分子内氢键，如



比较丁二酮和环戊1,2-二酮，分子内氢键的影响更为显著。前者烯醇式仅为$5.6\times10^{-3}\%$，就是因为在处于稳定的构象两个羰基反式：



而环戊1,2-二酮中却是100%的烯醇式：因为两个羰基被固定在顺式构象，较不稳定；而形成的分子内氢键(烯醇式)却是很稳定的结构。

1.6.3 溶剂对互变异构的影响

分子内氢键的形成导致烯醇式的极性较酮式结构的低。在极性较大的溶剂中，烯醇式的比例下降，如表1-11所示。

表1-11

溶　剂	烯醇式/%	
	在2,4-戊二酮中	在乙酰乙酸乙酯中
水	15	0.4
乙腈	58	—
液态	76.4	8
正己烷	～90	46
气相	92	50

由表1-11可见，溶剂化增加了酮式的相对稳定性。如在水中，因水和酮式的羰基生成了分子间氢键而导致在互变异构平衡中烯醇式结构的比例下降。

1.7 芳香性

芳香性化合物(aromatic compounds)是一大类环状的不饱和分子，具有一定的磁效应，有比从定域模型所预测的反应活性较低和热力学稳定性较大等特征。

1.7.1 Hückel规则

20世纪30年代，Hückel根据分子轨道理论(HMO)提出了一个“$4n+2$”规则——平面单环共轭烯烃含有“$4n+2$”个π电子的分子具有**芳香性**(aromaticity)[3]。

平面单环体系的分子轨道能级图的特征是具有一个最低能级的**成键轨道**，另外就是能级较高的成对**简并轨道**，直至最高能级的**反键轨道**。如果参加π体系的轨道数是偶数，则有单一的最高能级轨道；如果是奇数，则有一对简并的最高能级轨道。如图1-7所示，图中，α表示原子轨道能量，称**库仑积分**；β表示两个原子轨道相互作用时的能量，称**交换积分**、**共振积分**或**键积分**，β为负值。

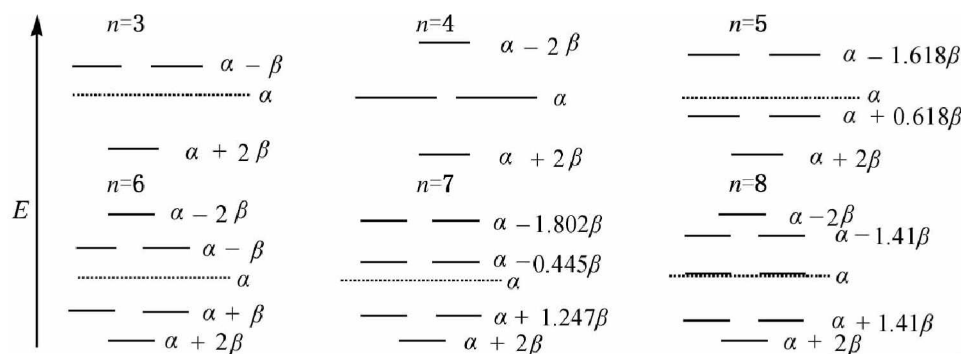


图 1－7　不同电子体系环状烃 C_nH_n 的分子轨道能级图

Hückel 指出，π 电子对填入上述能级图时，当电子对的总数是奇数（π 电子总数为 $4n+2$，$n=0$、1、2、3…）时，才产生**闭壳结构**（所有的电子都是成对的）；如果 π 电子对的总数是偶数（π 电子总数为 $4n$，$n=0$、1、2、3…），则最后一对电子将是一个双重简并能级的唯一占据者。因此，每一个电子将各进入一个轨道，自旋平行，形成**开壳结构**。图 1－8 分别表示"$4n+2$"和"$4n$"个 π 电子的能级填充情况（$n=2$）。

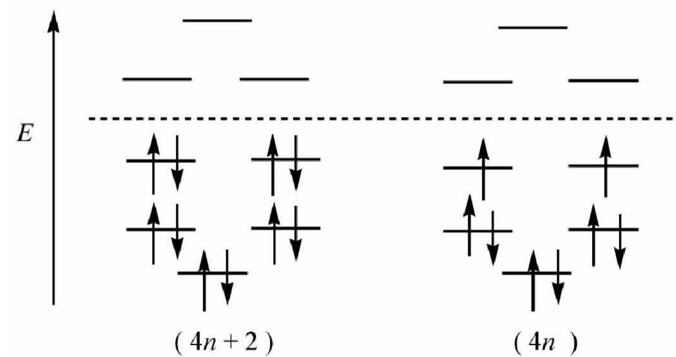


图 1－8

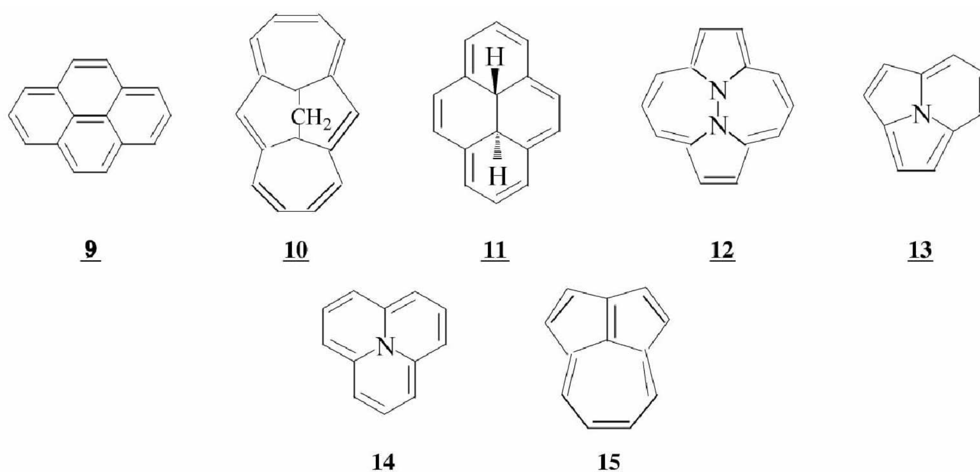
因为开壳结构分子通常是高度活泼的，所以 $4n$ 个 π 电子的环在化学上不稳定。π 电子数必须是 2，6，10，14…时才能成为填充满了的闭壳结构，呈芳香性。

根据 Hückel 规则可以简单、直观、方便地判别物质是否具有芳香性，但这一方法也有一定的局限性：目前只适于 n 为不大于 6 的整数以及单环的平面共轭分子。如果 $n>7$ 以及复杂的多环分子，则有很多例外的情况。

1.7.2　Hückel 规则的修正——复杂多环化合物芳香性的简单判定方法[9]

(1) 周边修正法

1954 年，Platt 提出了**周边修正法**，认为可以忽略稠环中间的桥键而直接计算在外围可以形成离域的 π 电子数目，如果满足 $4n+2$ 规律，那么就可以初步说明此化合物具有芳香性。我们用这种方法检验下列化合物，**9～13** 满足 $4n+2$ 原则，都具有芳香性，而 **14** 没有芳香性。但是我们如果用这个方法判断诸如 **15** 这样的化合物时，其方法就有一定的偏差，因为它们周边的 π 电子数目不符合 $4n+2$ 规律，可是 **15** 是具有芳香性的。



9 **10** **11** **12** **13**

14 **15**

我们可以这样理解周边修正法，只有在一定的条件下，它才可以正确地判断化合物的芳香性。例如：**9** 中的双键并没有参与到离域的共轭 π 电子中去，如果忽略此双键，周边仍然是离域共轭的 π 电子体系，并符合 $4n+2$。这里，中间的双键只是主要为了保持化合物的平面构型而存在的，在判断芳香性时可以将其忽略。



16 **17**

16 这个化合物如果用周边修正法来看，可以发现它的周围 π 电子数目是 10，满足 $4n+2$ 规律，但是事实上这个化合物并不具有芳香性。它有另一种共轭形式 **17**，仍然是此化合物，但是这时我们可以清楚地看出，其周围的 π 电子数目变成了 12 个，这不符合 $4n+2$ 规律，所以说它不是芳香性化合物。

因此，可以得出结论，当稠环的中间双键不对体系的离域共轭 π 电子系有影响时，即其只为保持整个化合物的平面结构时，这样的双键才可以被忽略，这时才可以正确地应用周边修正法。

(2) 双键修正法

双键修正法是对 Hückel 理论的另一修正法，这种修正法就是忽略双键在芳环体系中的影响，即将中间的双键忽略，直接可以考虑其芳香性问题。

这种方法在实际中的应用并不如周边修正法应用得广泛，但是换一种理解我们一样可以应用其解决复杂稠环芳烃的芳香性判定问题。

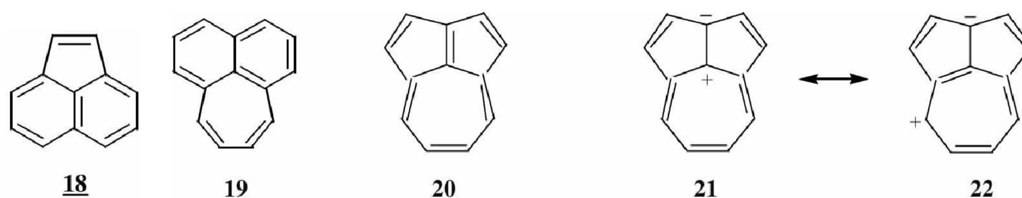
像 **18** 这种化合物，根据上文所说，无法应用周边修正法来说明其是否具有芳香性；另外，其 π 电子数目不符合 $4n+2$ 规律，但是此化合物确实具有芳香性。用什么方法能作为其芳香性的判据呢？这里我们用双键修正法来解决。

由结构式可以看出，化合物 **18** 的下半部分是一个芳香性的萘，它与上半部分的双键是通过两个单键来连接的，考虑双键和萘环的共轭结构，这时整个化合物的平面性并没有改变，所以可以应用双键修正法来说明其具有芳香性。

化合物 **19** 也是如此，中间双键不能忽略，不能应用周边修正法，但是由于萘环上连接的结

构部分是一个单双键相间的环，所以没有改变化合物的平面构型，也可以利用这种修正法来说明其具有芳香性。

再来看化合物**20**，同理，它不能应用周边修正法来解决，但是根据共振结构理论，可以将其写成**21**、**22**结构，这样可以看出下部是一个芳香性结构部分环庚三烯正离子，而上半部分是一个同芳香性(参见1.7.4)的环戊二烯负离子。这时我们可以看出，整个化合物仍然保持了平面性，所以可以应用双键修正法来说明它具有芳香性。

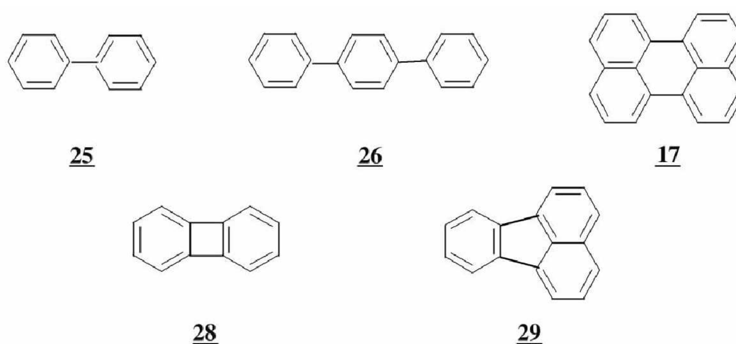


类似的例子还有 **23** ⟷ **24**，根据改变共振式的写法，也能清楚地说明它的芳香性问题。

(3)单键修正法

判断复杂多环化合物的另一个简单方法就是**单键修正法**。当一个或者多个芳香环之间通过一个单键相连，这时可以将单键忽略，直接考虑化合物的芳香性问题。这就是所谓的单键修正法。

用这种方法可以判断以下几种化合物**25**～**29**都有芳香性：



另外，类似的例子还有：



上述**30**、**31**及**32**、**33**可以通过改变其共振结构的方法来观察，继而应用单键修正法，忽略其中的单键影响，判断化合物的芳香性。还有很多化合物也可以用这样的方法检验芳香性的存在。

1.7.3　Frost图形法[4]

为了求得一个具有k个原子的环体系的分子轨道能级，20世纪50年代初，A. A. Frost等

用图形方法来表示 Hückel 方程：在一个半径为 2β 的圆中，画一个具有 k 个顶点的正多边形，使其一个顶点位于圆的最低点，从水平中线至每一顶点的垂直距离代表一个以 β 为单位的能级，k=5、6、7 时如图 1-9 所示：

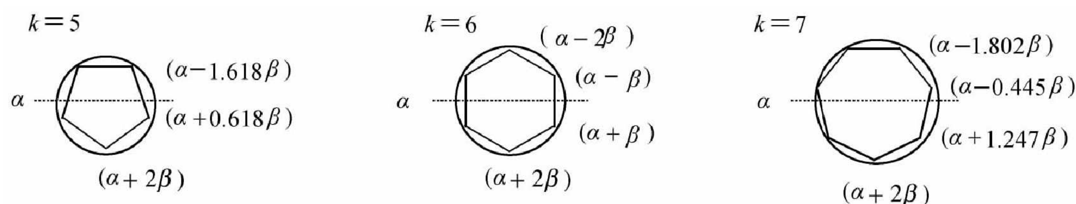


图 1-9 某些单环体系的 HMO 能级图

图中，虚线以下为成键轨道，虚线以上为反键轨道，水平虚线为 α(原子轨道能级)。由于 β 为负值，如有 $\alpha+m\beta$ 轨道，则其能量低于原子轨道，$\alpha-m\beta$ 的能量则高于原子轨道。

π 体系的总能量为填充有电子的轨道能量之和。如苯 $\sum E_\pi = 6\alpha + 8\beta$，比假设的环己三烯低 2β，称共振能。

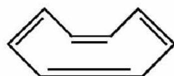
1.7.4 反芳香性、非芳香性和同芳香性

(1) 反芳香性

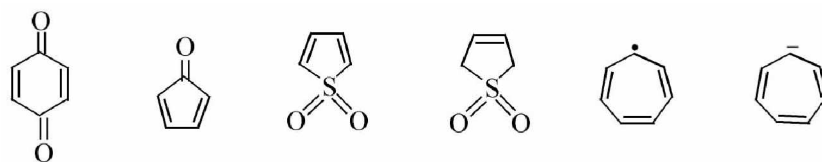
某些环状共轭体系，虽有 π 电子离域，但不仅没有使其稳定化，反而较其相应的开链体系分子的性质还要活泼，这种体系是属于**反芳香性**(antiaromaticity)的，如环丁二烯、平面环辛四烯、环丙烯负离子及环戊二烯正离子等等。反芳香性体系属于“$4n$”电子体系。

(2) 非芳香性

某些 $4n$ 体系与其相应的开链物相比，在热力学上既不表现活泼，也不表现稳定，则该体系归属于**非芳香性**(nonaromaticity)，如船式结构的环辛四烯：

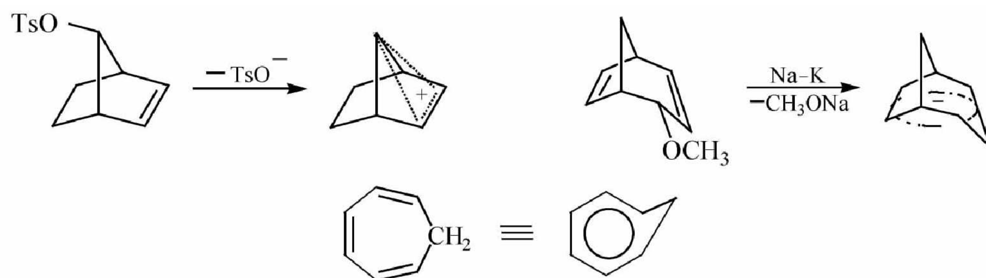


由于其立体结构较稳定，很容易分离得到，具有一般多烯的化学特性，所以是非芳香性物质。非芳香性体系也为“$4n$”电子体系，如下列化合物均属非芳香性化合物。



(3) 同芳香性

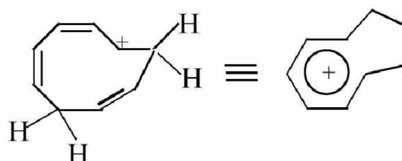
某些环系分子或离子，在其中既没有正规的芳香体系的 σ 电子骨架，也没有平行的 p、π 原子轨道排列，但是具有某种“$4n+2$”电子的环状排列，则可能呈现芳香性，称为**同芳香性**(homoaromaticity)[9]。例如



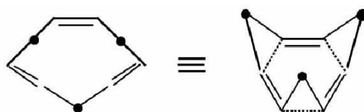
同芳香性大多指这种体系——一个稳定的环状共轭体系是越过一个饱和原子而形成的，如环辛三烯正离子。



如果有两个饱和原子存在，则称双同芳香性，如



如果有三个饱和原子存在，则称三同芳香性，如



目前，同芳香性化合物的研究发展很快。从分子结构上分，有一同、双同、三同等；从类型上分，既有中性分子，又有正离子及负离子等。但总的说来，在这些体系中的稳定化作用不仅决定于有利的电子体系($4n+2$)，而且还决定于分子采取有利于π体系中重叠的几何形状的能力。

1.8　有机化合物分子中的立体效应和张力效应

有机化合物分子中有一定的范氏半径的原子或基团的大小，对化合物性质的影响总称为**立体效应**(steric effect)，又称空间效应。

1.8.1　立体阻碍

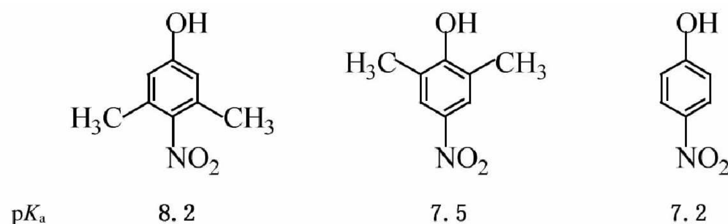
广泛的立体效应，包括**立体阻碍**、场效应及氢键等因素，但狭义的立体效应主要指立体阻碍，具体表现在以下各个方面。

(1) 对酸、碱性的影响

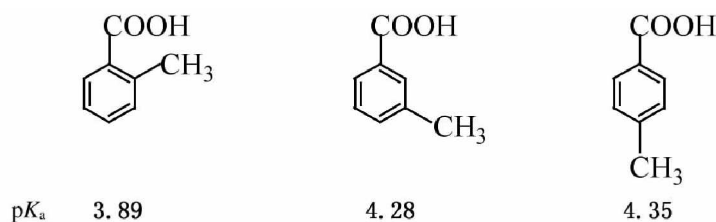
例如，苯并奎宁的碱性较N_1,N-二甲苯胺强：



因为前者有立体阻碍，使氮原子上的孤对电子不能与苯环共平面，又如：硝基的存在，使苯酚的酸性增强(−I、−C 效应)。甲基的存在，使苯酚的酸性减弱(+I，+C 效应)，但是当甲基处于硝基的邻位时，由于立体阻碍，使硝基不能与苯环共平面而削弱了−C 效应，它的酸性较甲基在羟基邻位时更弱。



同理，又如邻位甲基对苯甲酸的影响：



(2) 对 σ 键自由旋转的影响



如联苯的邻位有较大的取代基时，因立体阻碍而使 σ 键的自由旋转受阻，产生了对映异构现象(参见 3.3)，如图 1－10 所示。

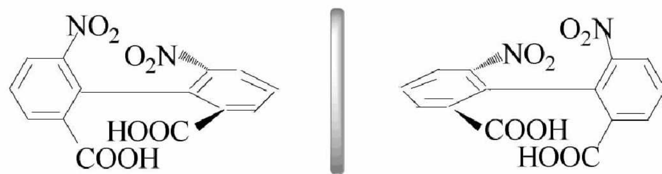
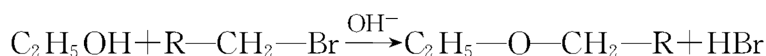


图 1－10　2，2′-二硝基-6，6′-联苯二羧酸的对映异构

两个对映体相互转变的活化能为 79.5 kJ·mol^{-1}。

(3) 对反应活性的影响

例如：伯卤代烷在乙醇解的 S_N2 反应中



$$C_2H_5OH + R—CH_2—Br \xrightarrow{OH^-} C_2H_5—O—CH_2—R + HBr$$

随着饱和碳原子上 R 的体积增大，对乙氧基从背后的进攻越难，使反应速率降低，如表 1－12所示：

表 1－12　RCH_2Br 乙醇解的相对速率(k_r)

R—	H—	CH_3—	C_2H_5—	$(CH_3)_2CH$—	$(CH_3)_3C$—
k_r	17.6	1.0	0.28	0.03	4.2×10^{-5}

在这里的反应物是伯卤烷，所以电子效应的差异是不大的，主要是 R—的立体阻碍。

1.8.2　立体张力

另一类立体效应是由**立体张力**(steric strain)产生的。它和立体阻碍不同，可以阻碍反应，也可以促进反应。具体分析，可以分为几种不同的张力。

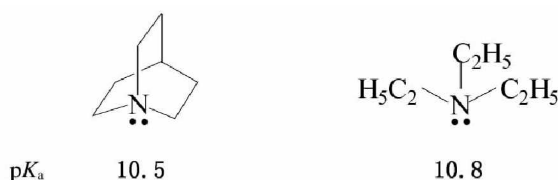
(1) 前张力

面对面的张力，叫做**前张力**(face strain，F-张力)。例如胺类的碱性，在非水溶剂中只从电子效应考虑，它的碱性大小应为



$$R_3N > R_2NH > RNH_2 > NH_3$$

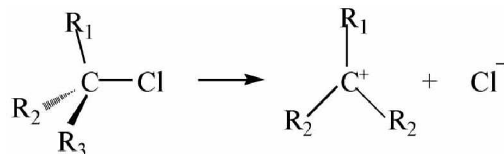
这是因为质子体积很小，R－的立体阻碍影响不大。例如三乙胺和氮杂三环[2.2.2]辛烷的 pK_a 近似：



但是，当它们与体积较大的 Lewis 酸(如三甲基硼)反应时，表现出三乙胺的反应活性很低，这是由于两者靠近时发生互相拥挤，三个乙基的前张力使叔胺的活性降低。

(2) 后张力

与前张力相反，**后张力**(back strain，B-张力)往往表现为对反应的促进。如在叔卤代烷的 S_N1 反应中，决定反应速率的一步是反应物的离解：



反应中 R-的体积越大，对提高反应速率越明显，如表 1－13 所示。

表 1－13　某些叔氯代烷的相对离解速率(k_r)

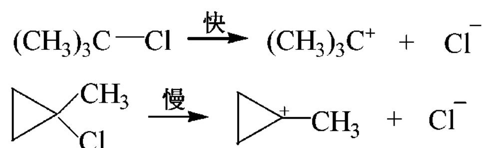
R_1—	R_2—	R_3—	k_r
CH_3—	CH_3—	CH_3—	1.0
CH_3—	CH_3—	C_2H_5—	1.7
CH_3—	C_2H_5—	C_2H_5—	2.6
C_2H_5—	C_2H_5—	C_2H_5—	3.0

这里除了电子效应有一定影响外，主要是由于张力的解除，R—越大使反应中心的碳由 $C_{sp^3} \longrightarrow C_{sp^2}$，键角 109.5°⟶120°越容易，即离解速度越大。这样的张力常称为后张力。

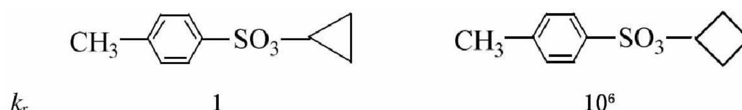
(3) 内张力和角张力

在某些环状化合物中还存在着分子内固有的**内张力**(internal strain，I-张力)，主要表现为**角张力**(angle strain)，如小环烷烃不稳定，容易开环加成、CH_2 单元燃烧热较高等等。另一方

面，某些小环卤代物的离解速率比开链的叔卤代烷(S_N1)反应慢。



这是由于环丙烷的角张力存在，环中的键角不能扩大(如要形成碳正离子的键角 120°，更增大了角张力)，所以反应活性较小。又如对甲苯磺酸环丙酯在 60℃于醋酸中的溶剂解反应，反应速率为甲苯磺酸环丁酯的 $1/10^6$，这也说明角张力的影响。



除了上述各类立体张力外，还有非键张力及扭转张力等，将在构象分析中(第 3 章)介绍。

1.9 溶剂效应

有机化学反应大多在溶剂中进行。溶剂对化学反应的影响，总称为**溶剂效应**(solvent effect)，实质上就是指溶剂与溶质间的相互作用。由于溶质和溶剂分子间的相互作用，往往导致溶质被溶剂层松紧不同程度地包围起来，这种现象常称为**溶剂化**(solvation)。溶剂化作用往往放热($-\Delta H$)，且使体系自由度降低($-\Delta S$)，因此溶剂化作用大都是物理化学作用，如通常溶剂化能为 209～628 $kJ \cdot mol^{-1}$。

溶剂效应具体表现为对化学平衡及反应速率的影响。

1.9.1 溶剂对反应平衡的影响

反应平衡属于热力学范畴，如不同的溶剂(介质)对化合物的酸碱性有重大影响。

如果反应 A ⟶ B 是可逆的，并且能较快达到平衡，则反应的过程取决于热力学控制。如当反应在两种溶剂 S(Ⅰ)和 S(Ⅱ)中进行时，如 A 或 B 在 S(Ⅰ)和 S(Ⅱ)中的溶剂化程度有所不同，因而自由能变化亦不同，如图 1-11 所示，$-\Delta G_{AS}$为溶剂 S(Ⅰ，Ⅱ)对 A 的影响；$-\Delta G_{BS}$为溶剂S(Ⅰ，Ⅱ)对 B 的影响。根据此图可见：

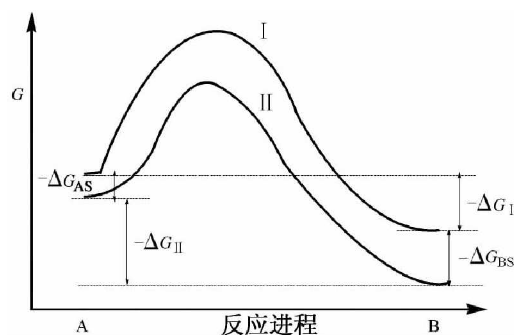


图 1-11

$$-\Delta G_{Ⅱ} - \Delta G_{AS} = -\Delta G_{BS} - \Delta G_{Ⅰ}$$

移项：

$$\Delta G_{Ⅰ} - \Delta G_{Ⅱ} = \Delta G_{AS} - \Delta G_{BS} = \Delta\Delta G_S$$

由于 $$\Delta\Delta G_S = -RT\ln K$$

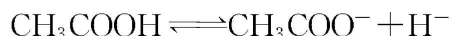
若 $$|\Delta G_{BS}| > |\Delta G_{AS}|$$

则 $$\Delta\Delta G_S < 0$$

所以 $$K > 1$$

即说明当反应溶剂由Ⅰ改为Ⅱ时，平衡位置更多地向 B 方向移动，因此是有利于反应的。

溶剂的这种影响，对许多可逆反应，如酸碱电离、互变异构等是完全适用的，例如：



电离平衡常数的大小顺序为：H_2O>ROH> C_6H_{14}，在水中和醇中的电离常数相差达 10^6 倍。

有机化学反应虽然大多数是动力学控制的，但很多反应需用酸碱催化，因而反应速率也会受酸碱平衡的制约。

1.9.2 溶剂对反应速率的影响

有机化学反应大多属动力学控制，其反应速率取决于反应物和它的活化络合物间的活化自由能（$\Delta G^{\neq}$）。反应物和它的活化络合物的结构不同、电荷分布不同，则它们与溶剂发生的溶剂化作用就有所不同，如反应



当溶剂对过渡态或活化络合物有利时，活化自由能减小，反应速率加快；反之，则减慢反应速率。同时，溶剂对反应物也有不同的溶剂化作用。

20 世纪 50 年代，E. D. Hughes 和 C. K. Ingold 系统研究了溶剂对亲核取代反应的影响，从反应物（极性分子或离子）和极性溶剂分子在反应的起始状态和过渡状态时相互间静电力的关系，提出了溶剂化作用的定性解释，即 **Hughes-Ingold 规律**。

Hughes-Ingold 规律主要包括两方面：

（1）溶剂化程度随物质的电荷不同而不同

1）溶剂化随物质的电荷增加而增强；

2）溶剂化随物质的电荷分散而减弱；

3）物质电荷消失比电荷分散使溶剂化程度减弱得更厉害。

（2）溶剂对于不同反应类型的影响

1）过渡态的电荷密度大于起始原料时，溶剂的极性增加，有利于过渡态的形成，使反应速率增大；

2）过渡态的电荷密度小于起始原料时，溶剂的极性增加，不利于过渡态的形成，使反应速率减小；

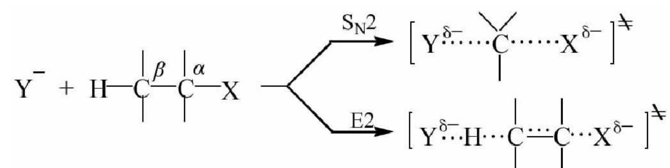
3）过渡态和起始原料的电荷密度相差不大的反应，改变溶剂的极性对反应速率影响不大。以上规律可以概括为表 1－14。

表 1－14

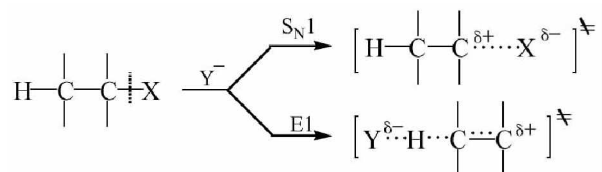
反应类型	起始原料	过渡态	过渡态电荷的变化	增加溶剂极性对反应速率的影响
S_N1	R—X	$R^{\delta+}\cdots X^{\delta-}$	异电荷分离	大增加
S_N1	$R—X^+$	$R^{\delta+}\cdots X^{\delta+}$	电荷分散	小减小
S_N2	Y+R—X	$Y^{\delta+}\cdots R\cdots X^{\delta-}$	异电荷分离	大增加
S_N2	Y^-+R—X	$Y^{\delta-}\cdots R\cdots X^{\delta-}$	电荷分散	小减小
S_N2	Y+R—X^+	$Y^{\delta+}\cdots R\cdots X^{\delta+}$	电荷分散	小减小
S_N2	Y^-+R—X^+	$Y^{\delta-}\cdots R\cdots X^{\delta+}$	电荷消失	大减小

这是溶剂效应对反应速率的第一个系统的论述。

Hughes-Ingold 规律不仅适用于亲核取代反应，对在溶剂中进行的其他反应，其基本原理也是适用的。例如，消除反应与亲核取代反应竞争时，溶剂起重要作用。一般说来，溶剂的极性大时（如水），容易进行亲核取代反应；极性小时（如醇），则容易进行消去反应。



在 E2 反应中，过渡态的电荷分散程度较在 S_N2 中更大，所以极性小的溶剂有利于 E2 反应。



同样，由于过渡态的电荷分散程度不同，决定了 S_N1 容易在极性大的溶剂中进行，E1 反应则易于在极性小的溶剂中进行。

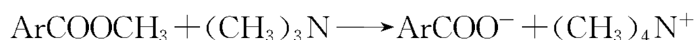
上述关于溶剂效应的论述主要是定性的理论，至今仍有指导的意义，Hughes-Ingold 规律还被公认为经典性的论述。半个世纪以来，对溶剂效应的研究已日益深入，渗透至有机化学的各个领域，对溶剂效应的研究成果已经标志着有机化学这门学科的发展水平。

1.10 线性自由能关系

1.10.1 有机化合物分子结构-性能的定量关系的研究——Hammett 方程的建立

关于有机化合物**分子结构与反应性能定量关系**（quantitative structure activity relationship）的研究，早在 20 世纪 30 年代就已经开始，最早的经典性工作就是 **Hammett 方程**的建立。美国化学家 L. P. Hammett（哈密特）根据“相似化合物，其反应性能相似；电子结构上相似的改变（即自由能的改变）引起反应性能相似的变化”的基本思路，设计了某些反应体系，在实验中能保持一些因素不变，而观察取代基的影响。具体说来，就是对间位、对位取代的苯衍生物的侧链上的反应进行了一系列研究[5]。

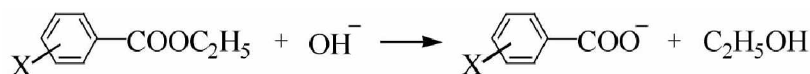
1）1933 年，Hammett 就得到具有充分根据的第一个关系式，他研究了一系列的芳香族甲酯与三甲胺的反应：



$$ArCOOCH_3 + (CH_3)_3N \longrightarrow ArCOO^- + (CH_3)_4N^+$$

将反应速率常数与其相应的羧酸在水中的电离常数直接联系起来。以酯类的反应的 $\lg k$ 对相应的羧酸电离的 $\lg K_a$ 作图，得到一条较好的直线。接着，又用脂肪酸乙酯类的碱性水解的 $\lg k$ 与相应的脂肪酸在水中的电离的 $\lg K_a$ 作图，却并非得一直线。

2）1935 年，Hammett 研究了苯甲酸乙酯的碱性水解反应：



发现，只有间、对位取代的苯衍生物，才能存在较好的线性关系，如图 1-12 所示。

因此对于间、对位取代苯衍生物的酸酯可建立线性关系，得到一直线方程：

$$\lg k = \rho \lg K + C$$

式中，ρ 为直线的斜率，C 为截距。对于未取代的酯和酸，也可以写出方程：

$$\lg k_0 = \rho \lg K_0 + C$$

由上二式相减，得到：$\lg k - \lg k_0 = \rho(\lg K - \lg K_0)$

即　$$\lg(k/k_0) = \rho \lg(K/K_0)$$

由于苯甲酸及各种取代苯甲酸在水中（25 ℃）的电离常数都已准确地测得，因此，$\lg(K/K_0) = \sigma$，为一常数，上式可改写为

$$\lg(k/k_0) = \rho\sigma \text{ 或 } \lg k = \lg k_0 + \rho\sigma$$

这就是著名的 Hammett 方程的一种形式。

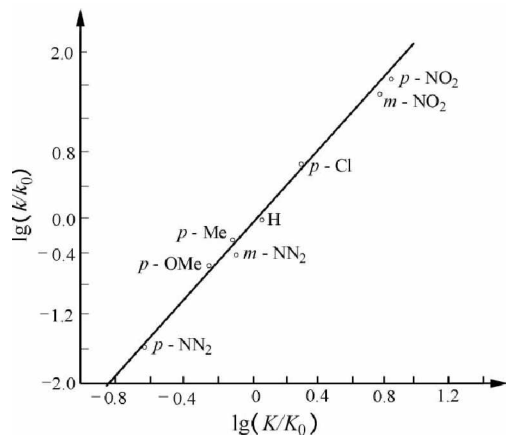
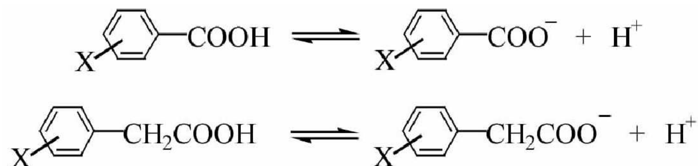


图 1-12　苯甲酸的离解常数和苯甲酸乙酯碱性水解反应速率常数的关系

3）1937 年，Hammett 又把取代的苯甲酸和同样取代的苯乙酸作对比：



得到取代基对于苯甲酸和苯乙酸的酸度关系的一条直线，如图 1-13 所示，可以写成相应的直线方程：

$$\lg K = \rho \lg K' + C$$
$$\lg K_0 = \rho \lg K'_0 + C$$

式中，K 及 K' 分别表示取代的苯乙酸和取代的苯甲酸的电离常数；K_0 和 K'_0 表示未取代的苯乙酸和苯甲酸的电离常数。由以上两式相减，得到

$$\lg(K/K_0) = \rho \lg(K'/K'_0)$$

同理，设　$\lg(K'/K'_0) = \sigma$

则得　$\lg(K/K_0) = \rho\sigma$ 或 $\lg K = \lg K_0 + \rho\sigma$

这是 Hammett 方程的另一形式。

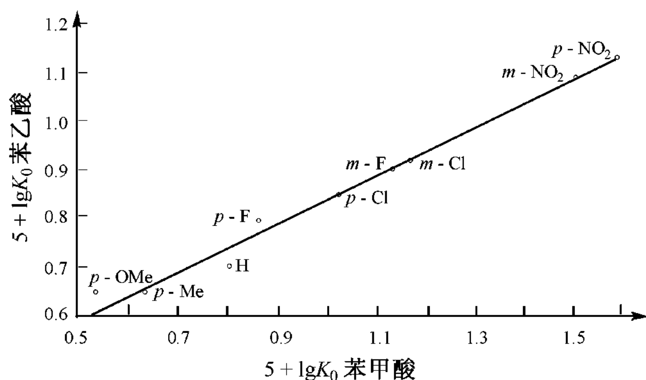


图 1-13　取代苯乙酸和苯甲酸的电离常数的关系

在上述 Hammett 方程中，σ 与取代基有关，称为**取代基常数**；ρ 与反应有关，称为**反应常数**。

1.10.2　取代基常数与反应常数

（1）取代基常数

取代基常数(σ)决定于取代基的性质和位置,一般不受反应性质的影响。可以认为它是取代基改变苯环侧链反应中心电子密度能力的尺度,主要体现了取代基的极性效应。部分取代基的 σ 值如表 1-15 所示。

表 1-15 部分 Hammett 取代基常数

取代基	σ_m	σ_p	取代基	σ_m	σ_p
H—	0.00	0.00	—OH	+0.121	−0.37
CH_3—	−0.069	−0.170	—F	+0.337	+0.062
C_2H_5—	−0.07	−0.151	—Cl	+0.373	+0.227
$(CH_3)_3C$—	−0.10	−0.197	—Br	+0.391	+0.232
C_6H_5—	+0.06	−0.01	—I	+0.352	+0.18
CH_3CO—	+0.376	+0.502	—SH	+0.25	+0.15
CF_3—	+0.43	+0.54	$—^{+}N(CH_3)_3$	+0.88	+0.82
—CN	+0.56	+0.660	$—^{+}N_2$	+1.76	+1.91
—COOH	+0.355	+0.406	$—NH_2$	−0.16	−0.66
CH_3O—	+0.115	−0.206	$—NO_2$	+0.710	+0.778
$—O^-$	0.708	−1.00	$—N(CH_3)_2$	−0.21	−0.83

根据取代基位置的不同,σ 分为间位取代的 σ_m 与对位取代的 σ_p。由 σ 值可以提供关于取代基的信息。

1) 体现取代基的极性效应　当 $\sigma>0$ 时,取代基为吸电基;$\sigma<0$ 时,取代基为供电基;

2) 定量比较取代基的极性大小　σ 值的变化范围一般为 0.01~2.01(以氢为标准,$\sigma_H=0.00$)。通过其代数值大小可比较;

3) 粗略地估计诱导效应与共轭效应的比量　$\sigma_p-\sigma_m=\sigma_c$

通常把间位取代基的影响看成只是诱导效应,所以 σ_c 可表示为取代基的共轭效应尺度。这里取代基对反应的影响不涉及立体效应。

(2) 反应常数

ρ 值反映了反应对于取代基的敏感性,取决于反应的类型和条件,规定苯甲酸(或取代苯甲酸)在 25℃时的电离反应 $\rho=1.00$,表 1-16 列出一些反应的 ρ 值。

表 1-16 某些反应的反应常数

反 应	溶 剂	温度/℃	ρ
C_6H_5OH 的电离	H_2O	25	2.113
C_6H_5COOH 的电离	H_2O	25	1.000
$C_6H_5CH_2COOH$ 的电离	H_2O	25	0.489
$C_6H_5CH_2CH_2COOH$ 的电离	H_2O	25	0.212
$C_6H_5CH{=}CHCOOH$ 的电离	H_2O	25	0.466
C_6H_5COOH 的电离	CH_3OH	25	1.537
C_6H_5COOH 的电离	C_2H_5OH	25	1.957
C_6H_5COOH 的电离	C_2H_5OH (50%)	25	1.464
$C_6H_5COOH+(C_6H_5)_2CH_2$	C_2H_5OH	30	0.940
$C_6H_5COOCH_3+OH^-$	60%丙酮	50	1.920
$C_6H_5COOCH_3+OH^-$	60%丙酮	0	2.460
$C_6H_5SO_3CH_3+H_2O$	C_2H_5OH (50%)	50	1.248
$C_6H_5CONH_2+OH^-$	C_2H_5OH (50%)	53	1.364
$C_6H_5CONH_2+H_3{}^+O$	C_2H_5OH (60%)	52	−0.483

根据 ρ 值的不同，可以获得有关反应机理等信息。一般说来，$\rho>0$，则反应是被苯环上吸电基所促进，为亲核进攻；$\rho<0$，则反应是被苯环上供电基所促进，为亲电进攻；$\rho\approx0$，则反应对取代基的影响甚小。

由表 1-16 可以看出，影响 ρ 的因素有 3 个。

1) 反应条件。

例如，苯甲酸在水中电离时，$\rho=1.000$；苯甲酸在甲醇中电离时，$\rho=1.537$；苯甲酸在乙醇中电离时，$\rho=1.957$；在 50%乙醇中电离时，$\rho=1.464$。

溶剂相同时，就与温度有关，如苯甲酸甲酯的碱性水解在 60%丙酮中，50℃时 $\rho=1.920$；0℃时 $\rho=2.460$。

还有的与介质的 pH 有关，如苯甲酰胺的碱性水解 $\rho=1.364$；酸性水解时，$\rho=-0.483$。这是因水解机理不同。

2) 取代基电子效应传递途径。

例如，苯甲酸在水中电离时，$\rho=1.000$；苯乙酸在水中电离时，$\rho=0.489$；苯丙酸在水中电离时，$\rho=0.212$；肉桂酸在水中电离时，$\rho=0.466$。这反映出底物结构不同的影响。

3) 苯酚的电离 $\rho=2.113$，这说明它的敏感性很强，体现了酚羟基与苯环上取代基的贯穿共振效应。

目前文献中已报道了 110 多个取代基的 σ 值及 400 多个反应的 ρ 值。这就可以从这 500 多个数据算出 44000 多个反应的 k 或 K 值，虽然不够精确(偏差在 15%以内)，却有参考价值。

1.10.3 Hammett 方程的理论基础

经典的 Hammett 方程的应用有很大的局限性。但在后来的发展中,它在有机化学中却得到了广泛的应用。其原因之一便是人们对它的理论基础有了深入的了解。

Hammett 方程为: $\lg K=\lg K_0+\rho\sigma$

由于 $\Delta G=-RT\ln K$,即 $\lg K=-\dfrac{\Delta G}{2.303RT}$及 $\lg K_0=-\dfrac{\Delta G_0}{2.303RT}$

代入 Hammett 方程,得 $-\Delta G=2.303\rho\sigma RT-\Delta G_0$

对于一组已知条件的反应,ρ、R、T 及 ΔG_0 为定值,则 ΔG 与 σ 呈线性关系。

同理,由于 $\lg k=\lg\dfrac{K_B T}{h}-\dfrac{\Delta G^{\neq}}{2.303RT}$

所以对于 Hammett 方程的另一形式

$$\lg k=\lg k_0+\rho\sigma$$

也是一组线性关系。所以 Hammett 方程是线性自由能关系(Linear free energy relationship)的一例。应用线性自由能关系从事化学反应的研究称为相关分析或联系分析(correlation analysis)。

以上分析说明,某一取代基在一个以上的体系中所引起的对反应位置的电子结构变化和反应能量呈线性关系的话,那么,取代基效应对平衡位置和反应速率的影响将是定量的关系。

严格说来,这一线性关系通常只适用于熵变很小的情况($\Delta S=0$)。因为根据热力学定律:

$$\Delta G=\Delta H-T\Delta S$$

ΔH 主要与取代基的极性效应有关,而 ΔS 与分子中原子(或基团)运动的自由度有关,即与立体效应、溶剂化效应有关。因此,只有在立体效应等因素没有什么影响的情况下,即取代基与反应中心距离较远时(如苯环的间位或对位),Hammett 方程才适用。在后来的发展中,如 Taft 方程式初步解决了邻位取代基的影响(参见第 9 章),而且根据不同类型的反应,建立了不同的方程式。历经半个多世纪以来,不少科学家对化合物的结构与性能的定量关系进行了大量的研究工作。迄今为止,关于有机化合物的分子结构与反应性能的定量化问题,虽然基本上还是属于半定量性规律,但它已涉及有机化学反应中的脂肪族取代、芳香族取代、酯化与水解、溶剂解等反应类型,提出了一系列符合线性自由能关系的 QSAR 方程式,这对于推断反应机理、预测反应速率及平衡常数等都很有用处,预计今后还会有不断的发展。

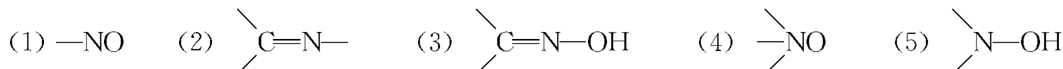
习 题

1-1 写出下列分子式可能的 Lewis 结构式,并分别比较其稳定性:



(1) CH_3N (2) CH_3N_3 (3) CH_3NO_2 (4) $(CH_3)_2SO$ (5) H_6N_2O

1-2 写出下列基团的完整的 Lewis 结构式:



1-3 用分子轨道法画出 1,3,5-己三烯的分子轨道和它们的能级,说明轨道的位相、节点和基态的电子云分布情况。

1-4 比较下列各组化合物的偶极矩:

(1) CCl_4　　CH_3Cl　　CH_2Cl_2　　$CHCl_3$

(A)　　(B)　　(C)　　(D)

(2) $CH_2{=}CH{-}CHO$　　$CH_3{-}CH{=}CH{-}CHO$　　CH_3CH_2CHO

(A)　　(B)　　(C)

(3) $CH_3-C_6H_4-NO_2$　　$Cl-C_6H_4-NO_2$

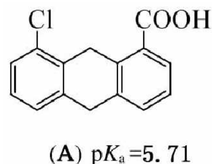
(A)　　(B)

(4) Cl—⟨苯环⟩—NO_2　　Cl—⟨苯环⟩(NO_2)　　⟨苯环⟩(NO_2)(Cl)

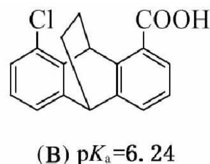
(A)　　(B)　　(C)

(5) N—H (A)　　N—H (B)

1-5　9,10-二氢蒽-8-氯-1-羧酸(A)和9,10-乙蒽-8-氯-1-羧酸(B)的酸性如下：



(A) pK_a=5.71



(B) pK_a=6.24

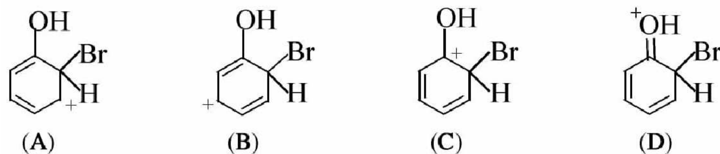
1-6　写出下列物质的共振式，并分别判别主次：

(1) CH_3CN　(2) $CH_2{=}CHCHO$　(3) $H_2N-C_6H_4-NO_2$　(4) $CH_3CO\bar{C}HCOCH_3$

(5) ⟨环⟩$^+$　(6) $(CH_3)_2\overset{+}{C}-OCH_3$　(7) N—CH_3　(8) $=\overset{+}{N}=\overset{-}{N}$

(9) C_6H_5, C_6H_5, N, $\bar{N}$, $\overset{+}{N}-CH_3$　(10)　(11) $(C_6H_5)_2N-\dot{N}-$ 苯环(O_2N, O_2N, NO_2)

1-7　下列各共振结构中，哪个对苯酚邻位溴代反应的活性中间体真实结构的贡献最大？



1-8　写出共振式，说明下列问题：

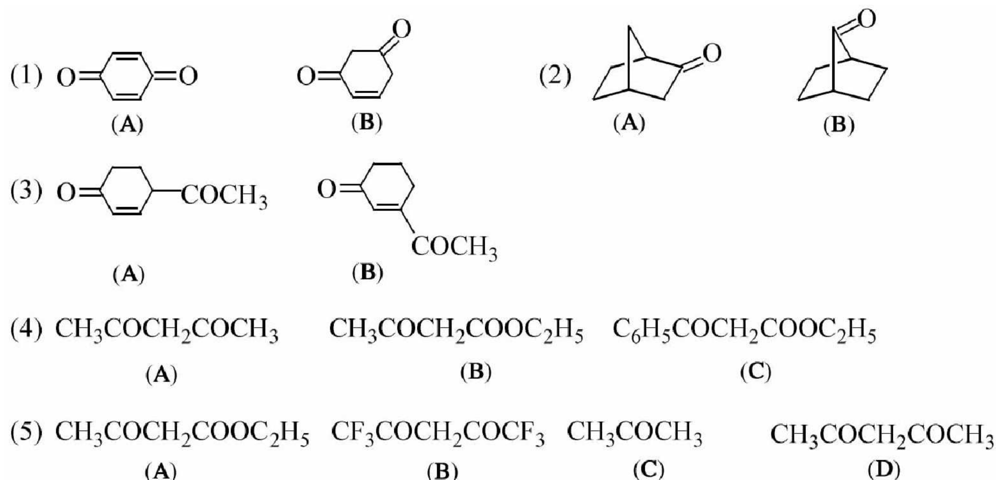
(1) 酚羟基是一个强的邻对位定位基。

(2) 对硝基苯酚呈浅黄色，而其负离子却呈亮黄色。

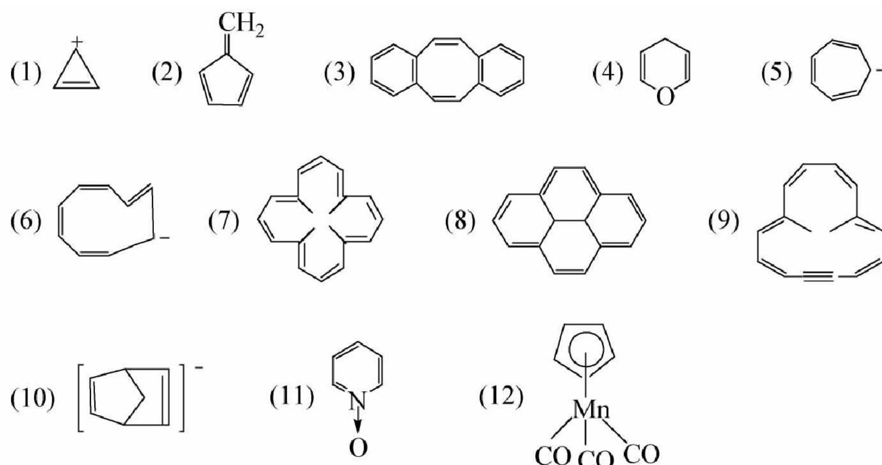
(3) *N*,*N*-二甲基乙酰胺分子中的羰基的伸缩振动频率(1650 cm^{-1})比丙酮的(1715 cm^{-1})低。

(4) 对硝基苯胺的偶极矩比从其官能团单独计算得到的值大。

1-9 比较下列各组化合物的烯醇化程度：

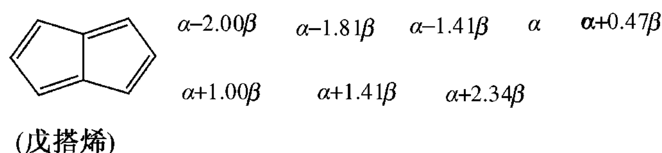


1-10 判断下列化合物分别属于芳香性、非芳香性、反芳香性或同芳香性：



1-11 用 Frost 方法或其他方法计算三元环、四元环、八元环及九元环的分子轨道能量 E_π（以 α 及 β 表示）。

1-12 戊搭烯(pentalene)的 HMO 能级如下所示。它是高度不稳定的，但它的双负离子却是相对稳定的。试从 HMO 能级指出其原因。

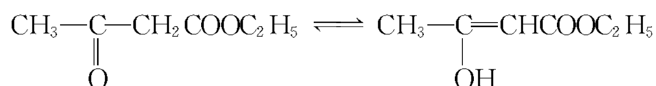


(戊搭烯)

1-13 应用共振论比较下列各组化合物的稳定性。

(1) 蒽和菲 (2) 联苯和偶苯 (3) 萘和薁

1-14 在乙酰乙酸乙酯的可逆平衡中：



烯醇化合物的百分含量和下列溶剂有什么关系？水、乙醇、正己烷。

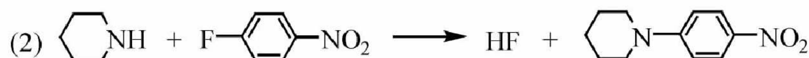
1-15 解释下列现象：

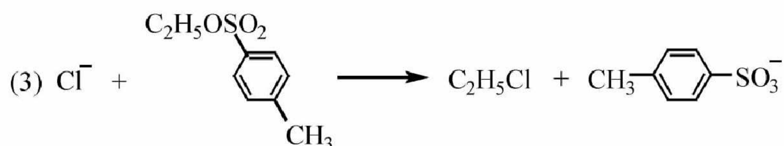
(1) 叔氯丁烷的碱性水解反应，在水中比在醇中快 30 万倍；反应在甲酸中比在水中速率小，是水中的 4%；但在甲酸中比丙酮中快。

(2) 比较叔氯丁烷在下列溶液中的溶剂反应活性：乙醇、乙酸、甲醇、甲酰胺、水、甲酸。

1－16　下列 S_N2 型反应用什么溶剂为好？

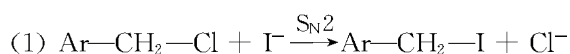


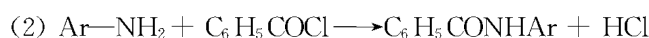


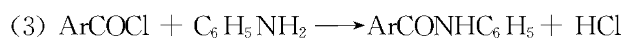


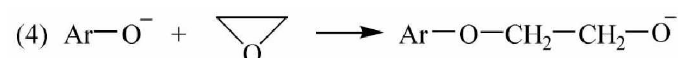
1－17　已知苯酚的 $pK_a=10$，$\sigma_{m\text{-}NO_2}=0.710$，苯酚在水中(25℃)时的电离 $\rho=2.11$，求算间硝基苯酚的 pK_a。

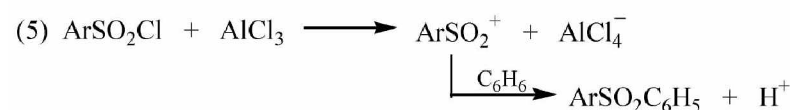
1－18　估计下列反应的 ρ 值是正值还是负值？(Ar-表示可以改变取代基的苯环)

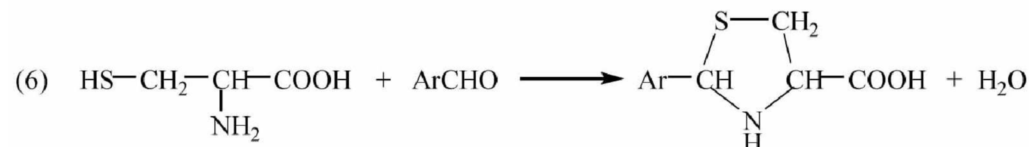












1－19　下列反应



X	*p*-CH₃O	*p*-CH₃	*p*-F	H	*m*-NO₂	*p*-NO₂	*p*-Cl	*m*-Cl
pK_a	9.32	9.22	8.94	9.03	8.19	8.14	8.83	8.67

将上述数据用 Hammett 方程关联起来，求 ρ 值，并讨论之。

1－20　已知苯甲酸甲酯的碱性水解 $\rho=2.38$，$k=2\times10^{-4}\ mol^{-1}\cdot s^{-1}$，求间硝基苯甲酸甲酯的 k 值。

1－21　已知下列反应的 $\rho=-1.31$



求Br—⟨苯环⟩—CH_2Cl 及 O_2N—⟨苯环⟩—CH_2Cl 的 k_{Br}/k_{NO_2}

参考文献

[1] Lewis G,N *J Amer Chem Soc*, **1916**, *38*: 762.

[2] Heitler W, London F. *Z Phys*, **1927**, *44*: 455.

[3] Hückel E. *Z Phys*, 1931(70)204; **1932**, *76*: 628.

[4] Frost A A, *et al*. *J Chem Phys*, **1952**, *20*:1761; **1953**, *21*: 572.

[5] Hammett L P. *J Amer Chem Soc*, **1937**, *59*: 96.

[6] 袁履冰. 化学教育, **1981**, *1*:1.

[7] 袁履冰. 有机化学，**1984**，*4*：315；**1986**，*4*：286.
[8] 袁履冰. 化学研究与应用，**1991**，*4*：19.
[9] 袁履冰，等. 大学化学，**2002**，*3*：53；**2004**，*4*：49.

2 酸和碱

酸碱概念的发展在化学的进展过程中占有相当重要的地位，并与有机化合物的分析鉴定、分离提纯及有机合成化学和有机理论的发展密切相关，也是我们认识有机化合物结构和性能关系的一个范本。pH、缓冲液、离子化率等概念及酸碱作为反应物、产物或催化剂所起的作用等等问题，在有机化学中都有应用。

质子酸碱理论（Brönsted 理论）和电子酸碱理论（Lewis 理论）在有机化学中应用最为广泛，这两种理论可用于不同的场合，但相互间是兼容协调的[1]。

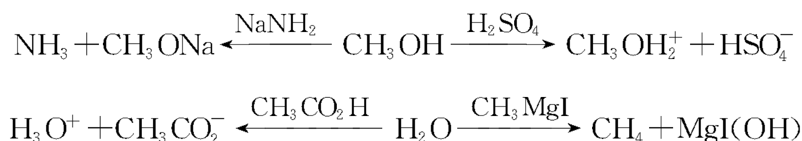
2.1 Brönsted 酸碱理论和酸性强度的测定

Brönsted 酸碱理论认为，能放出质子的物质为**酸**，放出质子后的物质为该酸的**共轭碱**；能接受质子的物质为**碱**，接受质子后形成该碱的**共轭酸**。

2.1.1 有机化合物中的酸碱及其平衡

许多有机反应的第一步常常是由质子转移而引起的，故判断一个化合物的酸性大小及分子中哪一个质子易于被移去和哪一个部位能接受质子往往是很重要的关键点。

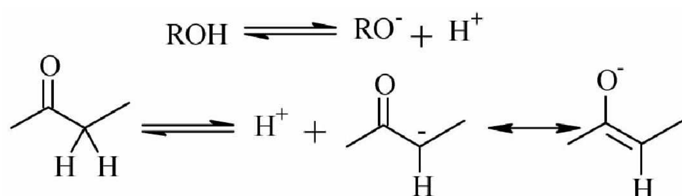
一个化合物是质子酸还是碱与其所处反应条件有关，如醇在强碱作用下放出质子属于酸，在强酸作用下接受质子又属于碱了。水在乙酸存在下是碱，在格氏试剂存在下是酸。



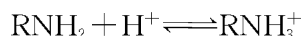
$$NH_3 + CH_3ONa \xleftarrow{NaNH_2} CH_3OH \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3OH_2^+ + HSO_4^-$$

$$H_3O^+ + CH_3CO_2^- \xleftarrow{CH_3CO_2H} H_2O \xrightarrow{CH_3MgI} CH_4 + MgI(OH)$$

有机化合物中常见的 Brönsted 酸主要是带有接在单键氧上的氢原子的醇、羧酸等化合物和具有接在羰基或烯烃旁的亚甲基结构的分子。前者的酸性来自于放出质子后负电荷能被电负性较强的氧原子所接受。后者则由于共轭碱上的负电荷可以被共轭效应所分散而得到稳定，其酸性（pK_a16～20）与水和醇接近。β-二羰基中亚甲基上的酸性更强，丙二酸二乙酯的 pK_a 为 13，乙酰乙酸乙酯的 pK_a 为 11，乙醇钠就能将它们转化为盐。



有机化合物中的 Brönsted 碱则主要是带有孤对电子的含氮化合物，如三乙胺、吡啶、胍、DBU（1,8-二氮杂[5.4.0]十一碳-5-烯）等。它们能够接受质子，其行为就如无机氨一样。

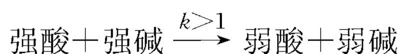


酸碱之间的反应也就是质子的转移，碱利用孤对电子从酸中夺取质子生成其共轭酸，酸则成为其共轭碱。碱的碱性越强，其共轭酸的酸性则越弱；同样，酸的酸性越强，其共轭碱的碱性越弱。



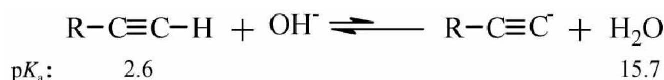
因为 pK_a 值已经包含了酸碱的共轭关系，故而只要用 pK_a 值来定量酸性强度就可以了。碱的碱性强度也可以只要用其共轭酸的 pK_a 值而不必再用碱性常数 pK_b 来定量表示。如要比较氨和吡啶的碱性大小，只要分别给它们加上质子，得到共轭酸铵和吡啶鎓离子，它们的 pK_a 值分别为9.3和 5.2，可见，氨的共轭酸酸性较弱，氨的碱性也较强。

质子酸和质子碱反应后分别生成它们的共轭碱和共轭酸，这个反应的平衡总是朝着能更紧密地结合质子的方向进行的。或者说总是由强酸和强碱朝着弱酸和弱碱方向进行的。当平衡两侧的酸的 pK_a 值相差 4 以上时，平衡几乎完全偏向一侧了。

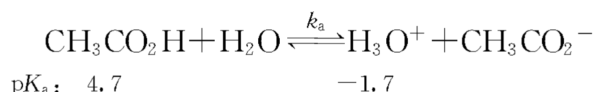


上式是一个非常有应用价值的关系式，我们从各种文献资料中都可得到各类化合物的 pK_a 值，从而可以知道两个酸碱反应物能否进行反应及它们进行的程度有多大。而基本上所有的有机反应都可以说包含有酸碱的反应，酸碱反应的重要性是不言而喻的。

烃的酸性比水和醇都小，因此，在涉及有炔基负离子存在的反应里，水或醇就不能作为溶剂使用了。它们将立即发生质子转移反应：

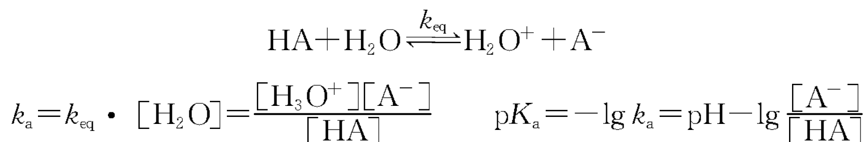


下面这个反应的平衡又会向反应物（左侧）进行：

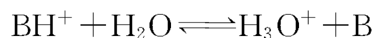


需要注意的是，酸性比水还弱的弱酸的共轭碱是强碱，如，NH_3 是弱酸（pK_a 为 36），其共轭碱 NH_2^- 是强碱。但弱酸的共轭碱并不一定就是强碱，如乙酸是弱酸，其共轭碱 $CH_3CO_2^-$ 仍是弱碱。

Brönsted 酸（碱）放出（接受）质子的能力大小可用 pK_a 值来定量计算。酸性常数 K_a 越大，pK_a 值越小，酸性越强。强酸在水中主要以 H_3O^+ 形式存在，而弱酸在水中主要以 HA 形式存在。因此，有较小 pK_a 值的酸总是易于和有较大 pK_a 值的酸的共轭碱反应。



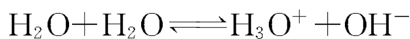
为取得一个连续的酸碱标度，碱的强度也可用 pK_a 统一表示，即测量碱的共轭酸的酸度。pK_{HB^+} 越大，碱 B 的碱性也越大。



$$BH^+ + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + B$$

$$K_a = \frac{[B][H_3O^+]}{[BH^+]}$$

水本身既是酸也是碱，它的 pK_a 值（−15.74，25℃）可根据下式测得：



$$H_2O + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + OH^-$$

$$K_a = \frac{[H_3O^+][OH^-]}{[H_2O]^2}$$

2.1.2 热力学酸度和动力学酸度

Brönsted 酸性强度实际上测得的是一个平衡酸度，即热力学酸度。其数值还与温度和溶剂有关（参见 2.2）[2a]。共轭碱上有较高电荷密度的酸，溶剂对它的 pK_a 影响较大。而共轭碱上具有高度离域的低电荷密度时，酸的 pK_a 值受溶剂的影响就小。无论怎样，具有高介电常数或能通过氢键使共轭碱离子得到稳定的溶剂是有利于 pK_a 值变小的。

酸被脱去质子的速率又称动力学速率。其数值与酸的结构、溶剂、温度及酸/碱之间的 pK_a 差（ΔpK_a）有关。ΔpK_a 为 0 时，反应处于热平衡，在此条件下质子的转移速率对碱的结构变化产生的影响较为敏感。随着 ΔpK_a 增加，质子转移速率也随之增加并接近某个极限值，该值的大小取决于酸/碱的结构及实验条件。当 ΔpK_a > 2 时，质子转移速率在水中受到扩散和与溶剂再结合的控制，但非质子溶剂的影响很小[2b]。

平衡酸度并非一定和动力学酸度相关。极少数极化的 X—H 基团上的脱质子速率在杂化形态和几何形态上有很大变动时会很慢。质子从羧酸、酚或铵盐转移到碱的速率通常很快（$k_a = 10^{10}$ L·mol^{-1}·s^{-1}）。羧酸和酚的脱质子速率与铵相似，说明它们的负离子通过电荷离域和共振所致的稳定性并不大，它们的平衡酸度高，主要与氧成键的碳原子取 sp^2 杂化及羧基对氧负离子的静电稳定有关。端基炔烃、氯仿和噻唑(鎓)盐脱质子速率也很大，它们在脱质子后不发生显著的杂化形态和结构变化。但酮、砜和硝基烷的脱质子速率慢得多。大多数C—H类酸性化合物的脱质子速率随着其负电荷向氧原子离域程度的增加而降低。碳负离子通过共振和溶剂化所产生的稳定作用越强，越跟不上质子的转移速率，导致脱质子速率变小。在非水溶剂中，酸通过溶剂化获得的能量比在水中低，脱质子速率会有所提高[3]。

动力学酸度可通过外消旋化或 H/D(T) 交换的速率来测定，也可以通过氢核磁共振谱和化学弛豫实验来测定。

2.1.3 拉平效应、酸度函数和某些类型的酸的 pK_a

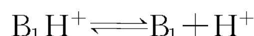
中等强度的酸可以在水溶液中测量它们的强度，水既是溶剂又起到碱的作用。以水这种碱作为比较标准，区分不同的中等强度的酸给质子能力的差别，这也被称为溶剂水的区分效应。但是，当一个酸的酸性比 H_2O 还要弱时，这个酸产生的 H_3O^+ 比水自身通过质子传递产生的 H_3O^+ 还要少，此时已无法在水中测量由这个弱酸产生的 H_3O^+。另一方面，若一个酸的酸性比 H_3O^+ 还要强，则此时它在水中不能实际存在，因为它们全部被 H_2O 转变成 H_3O^+ 了，所以比 H_3O^+ 更强的酸在水中好像都有同样强度，无法比较出它们之间的差别。这两种情况就产生了所谓的**拉平效应**（levelling effect）。也就是说，只有比 H_2O 强比 H_3O^+ 弱的酸才可

在水中测量强度，若一个酸比 H_3O^+ 还要强，则就要找一个比水弱的碱来作介质，让强酸在这个介质中只能部分电离从而区别出它们的相对强度。因此，水对于酸性强度起了一种拉平效应，所有强度大于 H_3O^+ 的酸都被调整到 H_3O^+ 本身的强度了。显示这种特性的溶剂称为拉平溶剂。可以看出，为了确定各种强酸的相对强度，必须在碱性和电离能力很弱的溶剂中测量，这样的溶剂称为辨别溶剂。乙腈是一种很弱的碱，也是一种很弱的酸，这使它成为一种很好的辨别溶剂。如在水中 HCl 和 HBr 都是一样的强酸，而在无水乙酸中它们都只能部分电离，测量电导可以比较出一些强酸的强度大小：



$$HClO_4 > HBr > H_2SO_4 > HCl > HNO_3$$

Hammett 采用一系列弱碱指示剂来测量强酸介质的酸度，并引入**酸度函数**(acidity function)H_0 的概念代替 pH 来表示它们的强度[4]。这些弱碱与其共轭酸之间的平衡只有质子转移过程。



$$B_1H^+ \rightleftharpoons B_1 + H^+$$

$$pK_a = -\lg\frac{a[H^+]\cdot a[B_1]}{a[B_1H^+]} = \lg\frac{a[B_1H^+]}{a[B_1]} - \lg a[H^+] = \lg\frac{[B_1H^+]}{[B_1]} - \lg\left(a[H^+]\frac{\gamma[B_1]}{\gamma[B_1H^+]}\right)$$

式中 a 为活度，γ 为活度系数。

再在同一溶剂体系中测量第二个碱，同样可有上述关系式

$$pK'_a = \lg\frac{[B_2H^+]}{[B_2]} - \lg\left(a[H^+]\frac{\gamma[B_2]}{\gamma[B_2H^+]}\right)$$

$$pK_a - pK'_a = \lg\frac{[B_1H^+]}{[B_1]} - \lg\frac{[B_2H^+]}{[B_2]} + \lg\frac{\gamma[B_1H^+]\cdot\gamma[B_2]}{\gamma[B_2H^+]\cdot\gamma[B_1]}$$

如果这两个碱具有相同的电荷和结构，则

$$\frac{\gamma[B_1H^+]}{\gamma[B_1]} = \frac{\gamma[B_2H^+]}{\gamma[B_2]}$$

所以
$$pK_a - pK_a' = \lg\frac{[B_1H^+]}{[B_1]} - \lg\frac{[B_2H^+]}{[B_2]}$$

Hammett 定义 $H_0 = -\lg\left(a[H^+]\frac{\gamma[B]}{\gamma[BH^+]}\right)$，它对于任何一个溶剂体系都有一个定值，实际上反映出溶剂介质给出质子的能力。如果在稀水溶液中，活度系数为 1，此时 H_0 和 pH 实际上一样。

浓度项$\frac{[B_1H^+]}{[B_1]}$是可以测量的，而 $pK_a = H_0 - \lg\frac{[B]}{[BH]}$。因此，若我们知道某一个碱在某溶剂中的 pK_a 值，则在同一溶剂体系中测定另一个结构相似的弱碱(使它们的活度系数之比相等)。利用上述等式就可以知道第二个碱的 pK_a 值了。再将第二个弱碱和第三个更弱的结构相似的弱碱在另一较强的酸溶剂中测量，则利用上述等式又可以求出较强酸的 H_0 和第三个弱碱的 pK_a。依此类推，即可求得很强酸的酸度函数和很弱碱的 pK_a。这一方法又叫作成对比较法和重叠指示剂法。可以看出，为使这样的处理有效，确定 H_0 所用的一系列弱碱应该有相似的结构以便使它们的活度系数比为 1，这个条件在介电常数较大的溶剂体系中是有效的。由上可知，若用其他类型的弱碱为指示剂则又可得到强酸的另一套 H_0 值。各种酸度函

数的出现也告诉我们在溶剂-溶质相互作用方面还有许多工作要做。同样原理也可以测得弱酸(强碱)的酸度函数 H_0。

需要指出的是,H_0 并不是氢离子的浓度或活度的数值。如前所述,H_0 是表征借用弱碱指示剂测定溶液中质子转移到底物上的能力。如 80%和 90%的硫酸水溶液的酸百分浓度相差不是太大,即氢离子浓度差别不大,然而它们的酸度函数相差约 1.5,对一个有机反应的速率影响差别也可能很大。

可以看出,在各种类型的溶剂中都同样正确、而且既可以适用于平衡状态,又可适用于动力学场合的单一酸碱标度是没有的。

表 2-1 给出了有代表性的酸的 pK_a 值。C—H 的酸又称**碳氢酸**(carbon acids),它们的酸性都很弱(pK_a<18),测量值的精确度不大(参见 4.2.1)。

表 2-1 某些类型的酸的 pK_a 值*

酸	碱	pK_a
$ArSO_3H$	$ArSO_3^-$	−6.5
$CH(CN)_3$	$C(CN)_3^-$	−5
H_3O^+	H_2O	−1.74
RCO_2H	RCO_2^-	3～5
ArSH	ArS^-	7
$CH_3COCH_2COCH_3$	$CH_3CO\bar{C}HCOCH_3$	9
NH_4^+	NH_3	9.3
ArOH	ArO^-	10
R_2CHNO_2	$R_2\bar{C}NO_2$	10
R_3NH^+	R_3N	10
RSH	RS^-	10
$CH_2(CN)_2$	$\bar{C}H(CN)_2$	11
$CH_3COCH_2CO_2R$	$CH_3CO\bar{C}HCO_2R$	11
$CH_3SO_2CH_2SO_2CH_3$	$CH_3SO_2\bar{C}HSO_2CH_3$	12
$CH_2(CO_2R)_2$	$\bar{C}H(CO_2R)_2$	13
H_2O	$\bar{O}H$	15.74
环-C_5H_6	环-$C_5H_5^-$	16
$RCONH_2$	$RCONH^-$	17
CH_3OH	CH_3O^-	17
R_3COH	R_3CO^-	18
$ArCOCH_2R$	$ArCO\bar{C}HR$	19
$RCOCH_2R$	$RCO\bar{C}HR$	20
RCH_2CO_2R	$R\bar{C}HCO_2R$	24
R_2CHCN	$R_2\bar{C}CN$	25
HC≡CH	$HC≡C^-$	25
$ArNH_2$	$ArNH^-$	26
Ar_3CH	Ar_3C^-	32
NH_3	NH_2^-	34
$ArCH_3$	$ArCH_2^-$	35
$CH_3CH{=}CH_2$	$\bar{C}H_2CH{=}CH_2$	36
$H_2C{=}CH_2$	$H_2C{=}CH^-$	37
C_6H_6	$C_6H_5^-$	37
环-C_3H_6	环-$C_3H_5^-$	39
CH_4	CH_3^-	40
环-C_6H_{12}	环-$C_6H_{11}^-$	45

* 无溶剂或在水中测量所得,pK_a 值为相对近似值。

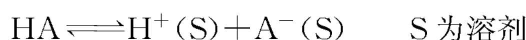
某些磷腈类化合物被发现有极强的碱性而用于各种有机反应中。较有代表性的如1985年开发出的**磷氮烯碱**（phosphazene base，如 **P4**）[5] 和 2003 年开发出的**磷氮烷**（proazaphosphatrane，如**1**）[6]。前者的碱性与有机锂相当，是一个最强的非金属有机碱，易溶于有机溶剂且对水和氧气均非常稳定，又因位阻效应不易接受亲电试剂进攻。后者在当初合成时是从得到优秀的 *N*-配体出发考虑的，结果发现 *N*-配位能力极低而化合物却有极强的碱性。从 N—P 间距离可看出，质子化发生在 P 上，N—P 间距在质子化前后分别为 0.34 nm 和 0.20 nm。它们的 pK_{BH^+} 值如下：

	Et_3N	C_5H_5N	**DBU**	**P4**	**1**
pK_{BH^+}（乙腈中测得）	18.8	12.6	24.3	42.7	32.9

DBU　P4　1

2.2 影响酸碱强度的因素

对于一个有机物的酸解离反应，可以用下式表示：



$$HA \rightleftharpoons H^+(S) + A^-(S) \qquad S\text{为溶剂}$$

其酸性强度可以用平衡常数 K 来表征。根据热力学公式可以得到在一定温度下酸离解的平衡常数 K：

$$\ln K = -\Delta G^\circ/RT = (T\Delta S^\circ - \Delta H^\circ)/RT$$

许多情况下酸性强度主要和反应物（HA）及产物（A^-）的相对稳定性（焓）有关，但随测定条件的不同，熵变项对酸性的贡献也会很大，甚至超过焓变项，得到仅用结构效应难以解释的实际结果。判别一个酸是强还是弱，可以有两个方法，一是从它们的结构来推断电离 H^+ 的难易；二是分析电离前后两个物种的相对稳定性大小。

影响酸碱强度的因素很多，其中结构和溶剂的影响较大，有时温度也是一个不可忽略的因素。如，高于 50℃时，酸性强弱次序为 $BuOH > H_2O > Bu_2O$，1℃～50℃时为 $BuOH > Bu_2O > H_2O$，低于 1℃时，则次序为 $Bu_2O > BuOH > H_2O$。这种现象在一些酸度相仿的同系物中有时也可以看到。除特别注明外，酸度测量一般在 25℃时进行。此外，基态和激发态的酸性也会不同（参见第 6 章）。

分子中的取代基可以以许多方式影响酸度，其中主要是极性效应（参见 1.4）和空间因素。在许多情况下几个效应同时产生影响，虽然较难确切区别出每种效应对酸度的影响到底有多大，但大体上我们可以从下面几点加以考虑[7]。

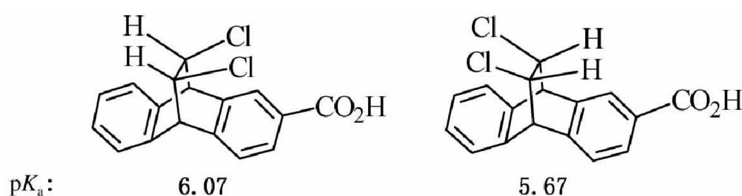
2.2.1 极性效应

比较下面三个乙酸衍生物的酸性大小：

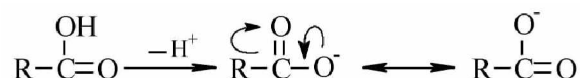
	$H—CH_2—CO_2H$	$O_2N—CH_2—CO_2H$	$F_3C—CO_2H$
pK_a	4.76	1.68	0.23

可以看出在乙酸 α 位上引入吸电子基团使乙酸的酸性增加，且吸电子基团的吸电性越强酸性也越强。这可从两个方面来解释，吸电子基团的存在使羧酸中 O—H 键的电子比乙酸更靠近氧，这样氢周围的电子云较少而易于失去；其次，吸电子基团从带负电荷的 CO_2^- 基上可以吸引电子从而分散负电荷起到稳定作用。诱导效应约按键距的三次方逐渐减弱。

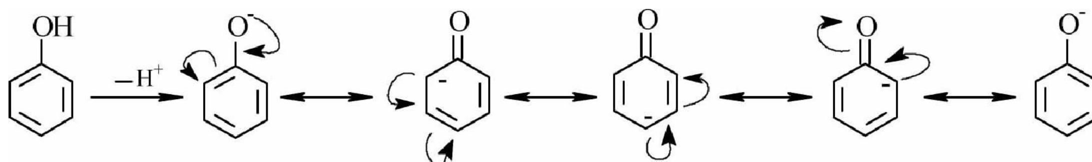
下面两个化合物中，氯原子通过键连的距离对羧基的影响相同，C—Cl 键上 Cl 是带 δ-的，羧基电离后产生 CO_2^-，但前者氯和羧基在空间的距离要比后者近，因此，相较后者而言，在前者 $Cl^{\delta-}$ 和 CO_2^- 的相互排斥作用通过空间影响稍大，因此，相对地会不利于羧基的电离，反映出前者的酸性稍弱。



使酸稳定而使其共轭碱不稳定的共轭（共振）效应将导致酸性降低；反之，使碱稳定的共轭效应使酸性提高。如羧酸的酸性比醇强，这可以从氧上的负电荷能平衡分散到两个氧上的共振得到说明，这和静电学定律“带电体系的稳定性随电荷分散而增大”是一致的。

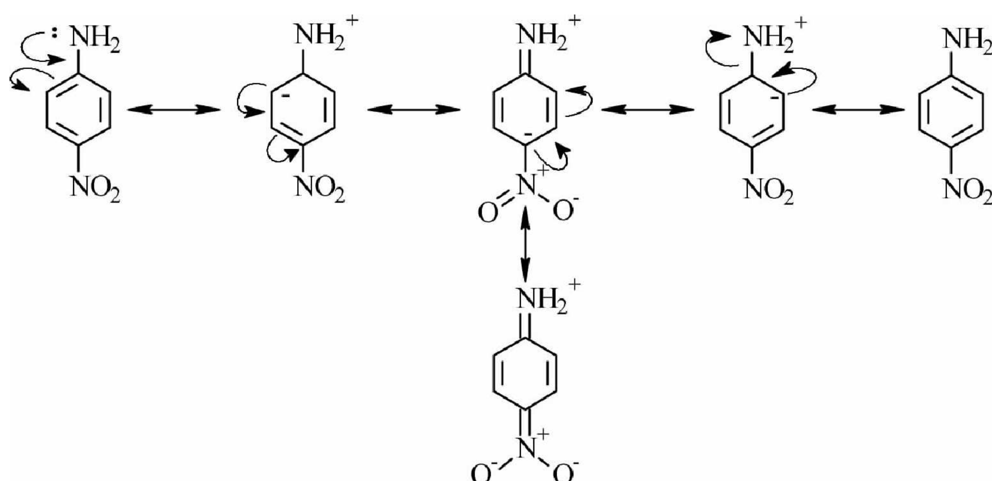


苯酚的酸性比醇大，也是由于苯氧离子上的负电荷可以通过共轭效应分散到苯环上而稳定。



苯胺上如带有硝基则由于硝基的“－I”效应使其酸性增加，但和间位取代硝基相比较对位硝基的影响更大。对位取代基已很少有“－I”效应，但共轭效应在此起了作用，而间位硝基取代则只有“－I”效应存在。

甲氧基取代的苯甲酸衍生物中，间位取代物的酸性比母体苯甲酸强可以从甲氧基的“－I”效应得到说明，但在对位取代的情况下甲氧基除了有微弱的“－I”效应外还有供电共轭效应存在。二者相比，后者的影响更大。羧基对位的甲氧基供电子共轭使与羧基相连的碳带负电荷，这是不利于羧基离解出质子的。故对位甲氧基苯甲酸的酸性比苯甲酸还弱。处在间位的甲氧基仅和苯环共轭而不能与羧基中的羧基共轭，因此不产生共轭效应。



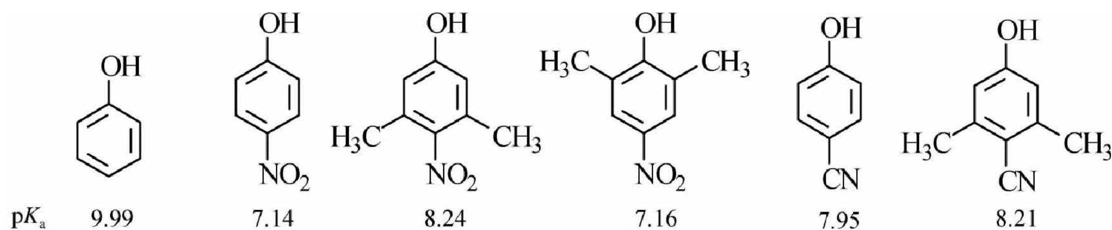
2.2.2 立体效应

质子很小，因此在质子转移过程中直接的立体障碍较少见到，然而立体的挤压可以间接影响由共振效应引起的酸度大小。例如，邻位叔丁基苯甲酸的酸性要比对位叔丁基苯甲酸强 10 倍，这是由于在羧基的邻位存在着的这一庞大的基团使羧基和苯环的共平面性相较对位取代物而言得到削弱，从而使苯环的供电共轭效应减弱。实际上也可看到所有的邻位取代苯甲酸的酸性都要比对位取代的异构体强(参见 1.8.1)。

在 α、β-不饱和烯酸的顺反异构体中，一般可以看到较大的取代基和羧基处在同侧时酸性较强，这也是由于邻近基团的空间接近，相互挤压使羧基和烯烃相对不易处在同一平面内而使共轭作用受到破坏而致。

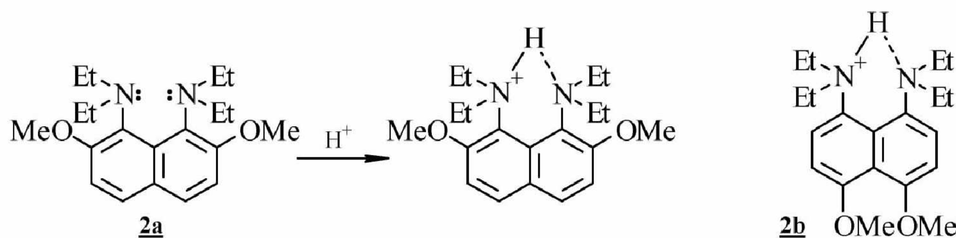


从下面几个取代苯酚衍生物的酸度大小可以看出，在 3 位和 5 位引入两个甲基均能使酚的酸性下降，因为这两个甲基的空间效应阻碍了分子的平面排布而破坏了氮原子的 p 轨道和苯环的 π 轨道的平行性，使其难以发生共轭。但降低的程度不一样，与硝基相比，氰基的线型结构使它受到的空间影响要小得多，表现出共轭效应降低的程度也小。而在硝基苯酚的 2 位和 6 位引入甲基则对酸性的影响较小，因为此时它们并未干扰硝基和苯环的共平面性，也就不会影响到硝基的吸电子共轭效应。

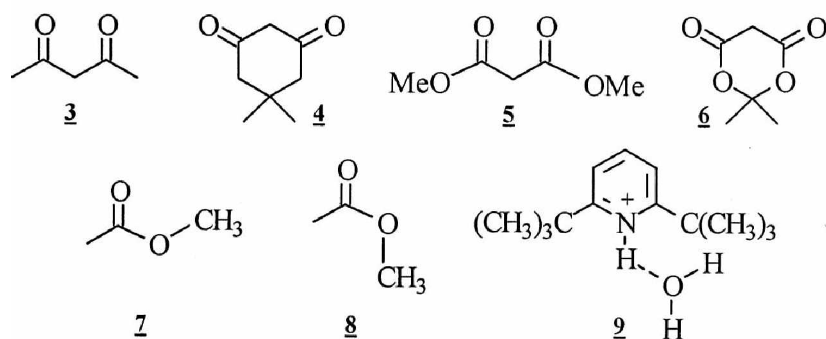


立体效应还可以由另一种张力效应而产生。如稠环二芳香胺**2a** 的碱性极强(pK_{HB^+} 16.3，对照一下 N,N-二甲基苯胺的 pK_{HB^+} 为 5.1)，由于分子中两个氮原子的位置关系，孤对电子十分靠近，质子的引入和离去均十分不易进行，但质子化后能减小张力。**2b** 的碱性较弱一点

(pK_{HB^+} 为 13.9)，再次反映出空间挤压的影响。这类化合物又被称为**质子海绵**(proton sponges)，它们和磷氮类化合物一样属于有机中性化合物中碱性最强的**超碱**(super base)[8]。



再比较一下3、4、5、6 的 pK_a 值，可以发现3 和4 之间相差 2.1，而5 和6 之间却相差达 8.6。6 是一个酸性特别强的 1，3-二酯。理论计算表明，乙酸甲酯的 *syn*-式构象7 与 *anti*-构象 8 相比少 21 $kJ \cdot mol^{-1}$。6 只能取 *anti*-构象，酸性也大得多[9]。另一类立体效应是由熵变造成的，如 2，6-二叔丁基吡啶 9 的碱性较弱。这与它的共轭酸稳定性较差有关，该稳定性与溶剂水分子之间的氢键相关，由于较大体积叔丁基的存在，使氢键上的水分子旋转受阻，即熵降低，导致稳定性受影响。



许多有机碱在溶液中或晶体状态下的结构问题也一直受到人们重视。如二异丙基胺锂在 THF 或 HMPA 中都是二聚体，二金刚烷基胺锂则是单体等等[10]。而质子性溶剂影响 Lewis 酸的反应性也有不少新的发现，稀土金属的三氟磺酸盐是水稳定的 Lewis 酸，它们已被大量应用于新的有机反应[11]。晶体中的酸性氢的强度也有一个可测量的值[12]，因构象变化而导致酸性改变的研究也取得了不少进步[13]。

2.2.3 周期表中的位置

同一周期的元素从左到右依次酸性增加碱性降低，这是由于从左到右电负性逐渐增大，因此酸性增加有下列次序：



$$CH_4 < NH_3 < H_2O < HF;\ RCOCH_3 < RCONH_2 < RCOOH$$

同族元素自上而下也是依次酸性增加碱性降低的，这是由于自上而下不同元素的体积逐渐变大，极化度增加。F^- 比 I^- 小得多，负电荷相对集中，对质子的吸引大得多，故而酸性增加有下列次序：



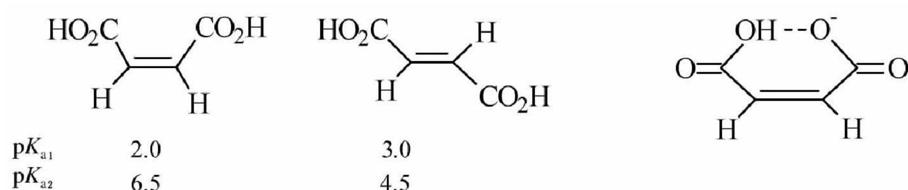
$$HF < HCl < HBr < HI,\ NH_3 < PH_3 < AsH_3$$

2.2.4 杂化轨道

当主量子数相同时,s 轨道比 p 轨道能量低,因此一个具有较多 s 成分的杂化轨道的能量就较低,对负电荷的吸引也较强。碳负离子处在 sp 轨道上就要比位于 sp^2 上稳定。同样,处在 sp^2 轨道上的碳负离子要比处在 sp^3 上的稳定。炔烃和 HCN 都有较强的酸性,因为电离出质子后的碳负离子都处在 sp 轨道上。而烷烃的去质子就很困难。C—H 键的活化也是有机化学上的一个非常具有实用意义的课题。

2.2.5 氢键

氢键指与电负性较大的原子以极性共价键结合的氢与另一个原子所形成的第二根键。它在溶剂溶质的相互作用中特别重要。羟基、羧基和酰胺基是最重要的质子供体基团,醇、醚、羰基中的氧,胺和杂环中的氮及卤素是常见的受体,分子内的氢键对酸性强度的影响很大,比较顺、反-丁烯二酸的酸性大小可以发现,顺式异构体的 pK_{a1} 要比反式的高一个数量级,因为它电离出一个质子后生成的羧基负离子由于相邻氢键的存在而能起到分散负电荷的作用,但第二个质子则又由于氢键的原因使其难以离去。



同样的情况也可以在邻羟基苯甲酸和对羟基苯甲酸中看到,前者的酸性(pK_a 2.98)要比后者(pK_a 4.58)强得多,这也是前者离去一个质子后能生成分子内氢键的原因。

2.2.6 溶剂化效应

除了上面这些结构特征带来的影响外,当外界条件改变时,同一物种的酸性强弱也会受到影响。除了温度外,外界条件中溶剂的影响较大。最明显的一个情况是溶剂的碱性越强,酸也越易给出质子,乙酸在水中是弱酸,在液氨中则完全解离,成为强酸。

溶剂除了可按结构和惰性、质子性、酸碱性等分类外还常可按照物理常数,如熔点、沸点、蒸气压、蒸发热、折射率、密度、黏度、表面张力、偶极矩、电导率、极化度、介电常数等的大小来进行分类,其中以介电常数的大小来分类的标准用得较多。**介电常数**表示某种溶剂分离出电荷的能力和使它的偶极定向的能力,介电常数大($\varepsilon>15$)的溶剂可作为离解性溶剂,称之为**极性溶剂**,如 C_2H_5OH (24.3), CH_3COCH_3(20.7),HCO_2H(58.5),H_2O(78.5)等;介电常数小于 15 的称之为无极性或**非极性溶剂**,如 C_6H_6(2.28),$(C_2H_5)_2O$(4.34),$CHCl_3$(4.81),CCl_4(2.24)等。对于离子性物质,介电常数大的溶剂易于使溶质分离成离子而有利于它们的溶解。

要注意**溶剂的极性**和大小与**分子的极性**和大小含义有所不同,用极性来表示溶剂的特性,迄今并无确切定义。对于极性,人们可以有不同的理解,如分子的极性可以用偶极矩来定义,偶极矩为零的分子是没有极性的,偶极矩越大,分子的极性也越大。甲苯($\mu=1.24\times10^{-30}$ C·m)是极性分子,但属非极性溶剂($\varepsilon=2.38$),溶剂的极性虽然可以用介电常数来分类,但它实际上包括了溶剂和溶质分子间一切相互作用力(库仑力、定向力、诱导力、色散力、氢键、电

荷转移等)所产生的那些分子性质总和。但引起溶质发生化学变化的一切相互作用,如质子化、络合、氧化还原等不属此溶剂化范围。

极性和**极化**也是两个不同的概念。分子的极性是内在的固有特性,是由于分子中的电荷分布不均匀而呈现的,可用分子中各个键的极性矢量之和即偶极矩来测得。极化则是指在外界电场影响下,分子内正负电荷中心发生位移,即偶极矩变化的现象。这种使分子极化而形成的偶极矩也称为**诱导偶极矩**,它仅在有外界电场时才存在,电场消失则诱导偶极矩也消失了,自然也谈不上极化了。

人们常把溶剂当成惰性载体处理,认为溶剂只是有时以被动的方式来参与反应,如作为一个质子供体等,但事实并非如此,溶质和溶剂分子间的相互作用对溶质的性质和反应过程可产生重大影响。现在能够对发生溶剂化作用的方式进行形象地描述也可以对溶剂影响反应速率和平衡的情况进行定量研究,但仍缺少能把这两方面联系在一起并进行一般的定量预测的基本理论,对溶剂效应的理解也还是有限的。尽管如此,利用溶剂效应的概念已可以解释一些实验现象,结果也是令人满意的。

分子结构对有机化合物酸碱性的影响在气相或液相中都是一样的。但在气相中是测定孤立分子,而在液相中被测定的是被溶剂介质分子包围的分子,即**溶剂化分子**,有时溶剂化作用是非常大的,从而使酸性强弱有很大改变。苯酚和乙酸在水中的 pK_a 值相差 6 左右,而在气相时,两者数值相近,这是由于乙酸根 $CH_3CO_2^-$ 能有效地在水中溶剂化,但在气相中却失去了溶剂化使其酸性降低。但在苯酚存在的情况下,苯酚负离子 $C_6H_5O^-$ 上的负电荷可以共轭离域,因此它受溶剂化作用的影响较弱。

乙酸在乙醇中的酸性只有在水中的百万分之一,但**苦味酸**(2,4,6-三硝基苯酚)的酸性在水中仅比在乙醇中强约 1 500 倍。苦味酸的负离子同样也是高度离域的,因此溶剂化作用的强度要小得多。

在取代甲胺系列中,气相中的碱性强弱次序是:



$$Me_3N > Me_2NH > MeNH_2 > NH_3$$

这与甲基的+I 诱导效应相一致,但在水溶液中,它们的碱性强弱次序表现为:



$$Me_2NH > MeNH_2 > Me_3N > NH_3$$

这是由于氨上的氮接受质子成为 $\equiv\overset{+}{N}H$ 后与水发生溶剂化效应而生成稳定的 $\equiv\overset{+}{N}—H\cdots OH_2$,氮上的氢越多,溶剂化作用越强。甲基取代氢后将使氨离子失去溶剂化效应得到的稳定性,从而导致上述碱性强弱的变化。另一方面,分子体积大也使溶剂化效应变弱。水与其他化合物相比,有强烈的倾向使离子和极性溶剂溶剂化,氢键能强烈影响存在于水中的物种的酸碱性。

因此,实际上存在着两类酸度,一种是在气相中测定的**内在酸度**,这是由其本身结构所决定的,反映出分子和游离后离子的性质。二是**液相酸度**,往往存在溶剂化效应[14]。在某些情况下,溶剂化效应带来的影响要比分子结构还要大。可以看出,当一个碱被溶剂化比它的共轭酸被溶剂化作用更强时,是有利于酸性增强的。溶剂效应和分子的大小、电荷的非定域化、溶剂的性质和氢键等多种因素都有关,只有全面加以考虑才能较好说明酸性强弱的起因。

这里再介绍一下关于**烷基的供(吸)电性**问题。一般认为烷基是推电子的,如在水相中测

定，甲酸的酸性比乙酸强，叔碳正离子比伯碳正离子稳定等等。但实际上，烷基在不同的分子中既可表现出供电性，有时也表现出吸电性。这除了和位阻、超共轭、溶剂化效应等因素有关外还与和它直接相连的原子(团)的电负性有关。若这些原子(团)的电负性大，则烷基表现出供电性。反之，若这些原子(团)的电负性小，烷基会表现出吸电性。如在碱和质子的结合反应中，生成正离子如 $R_3\overset{+}{N}H$，$R_2\overset{+}{O}H$，此时这些原子上都带正电荷，电负性很大，烷基在这里表现出供电性使阳离子得到稳定，碱性增强，因此表现出的碱性次序是 $R_3N > R_2NH > RNH_2$。在酸的解离过程中，形成 R_2N^-，RO^-，这里的原子都带负电荷，电负性小，此时烷基就表现出吸电性。烷基越大，接受负电荷的非定域容量也大，分子的酸性也强。量子化学的计算方法结果也支持这一观点。从另一方面看，所有的烷基均比氢容易极化，无论邻近的电荷是正是负，烷基都能使它稳定。所以，烷基的数量越多，体积越大，诱导效应越大。如各种醇在气相状态下的酸性强弱次序为：

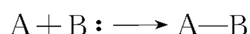


$$Me_3CCH_2OH > Me_3COH > C_5H_{11}OH > C_4H_9OH > Me_2CHOH > C_2H_5OH > CH_3OH$$

这也是说，烷基既能稳定正电荷也能稳定负电荷，且稳定效应随着烷基的大小和复杂程度增加而增加。总之，烷基的诱导效应是各种因素综合的结果，在多数情况下，包括连接在不饱和体系上时，烷基是表现出推电子性的[15]。

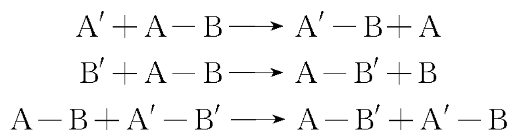
2.3 Lewis 酸碱理论和软硬酸碱

在 Brönsted 提出质子理论的同时，Lewis 从化学键理论出发提出了一个更广泛的酸碱理论。它以接受或放出电子对作为判别，电子对可以是未共享的孤对电子或是 π 键上的。定义能接受电子对的物质为酸而能提供电子对的物质为碱，因此酸和碱又可以分别称之为电子对受体和电子对供体，酸碱反应则是碱的孤对电子和酸的空轨道之间形成配位键的过程，生成酸碱加合物。



$$A + B: \longrightarrow A—B$$

因此，在有机反应中的亲电试剂都能看作是 **Lewis 酸**，是一些有空轨道的物种，常见的如 H^+、BF_3、$AlCl_3$、$ZnCl_2$、$SnCl_4$ 等，而亲核试剂则都是 **Lewis 碱**。Lewis 理论把更多的物质用酸碱概念联系起来了，是近代电子理论的化学基础。由于大部分反应，尤其是极性反应都可以看作是电子供体 **D** 和电子受体 **A** 的结合，所以大部分有机反应也都可纳入酸碱反应来加以研究讨论。尽管简单的形成配位键的酸碱反应在有机反应中并不常见，但下面的三种反应模式却是很常见的有机反应，它们也都可以用 Lewis 酸碱理论来理解。



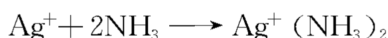
$$A' + A-B \longrightarrow A'-B + A$$
$$B' + A-B \longrightarrow A-B' + B$$
$$A-B + A'-B' \longrightarrow A-B' + A'-B$$

BF_3、$AlCl_3$ 中的 B 和 Al 外层只有 6 个价电子，$SnCl_4$ 和 SO_3 外层价电子也未达到 10 和 12 的要求。Ag^+ 等具有空轨道可以接受电子对，为 Lewis 酸，而三硝基苯，四氰基乙烯等含有缺电子 π 键，也是能接受电子对的，称之为 **π-酸**。因此，Lewis 酸除了质子给予体外还包括了大量的其他物质，特别是金属正离子、碳正离子、缺电子化合物及卡宾之类和具有低空 d 轨道

的化合物如高价卤素之类。电子供体常见的有 **n-供体和π-供体**两种,含有未共用电子对的物质是 n-供体,如 ROH,RNH_2 等等。含 π 电子的不饱和化合物为 π-供体,如烯烃、芳烃等,它们都是广义的 Lewis 碱,也称 **π-碱**。环丙烷上的 C—C 键和卤代烷上的 C—X 键也被视为 σ-供体。由此可见,分子中电子云密度低的部位都可看作是酸,而电子云密度高的部位可以看作是碱。

人们对酸碱概念现象和本质的认识随着化学实践的发展而不断深入,从质子酸到 Lewis 酸、π-酸等的发展大大扩展了酸碱范围,其中电子论所包括的范围最为广泛,在各种溶剂体系、配合物化学、有机金属化合物、极性有机反应中均可得到应用和说明。这是因为它的定义并不是着眼于某个元素(如氢元素),而是归之于分子的电子结构。配位键普遍存在于化合物中,由于某些 π-键能形成很稳定的配合物。如二茂铁在酸、碱、沸水中都是稳定的,分子中的 π 键相当牢固。酸碱加合物几乎无所不包,这就极大地扩展了酸碱范围,有利于人们对结构和反应的认识。

电子论也有其不足之处,首先,它不像质子论那样有一个统一的 pK_a 值可以作为定量比较强度之用。因为不同的 Lewis 酸碱反应并无共同的特征。Lewis 酸碱的强弱和反应对象密切相关,供(吸)电子能力越强,碱(酸)性越强,但缺乏类似于表 2-1 那样的定量标准。其次,它涉及的范围过于广泛,几乎包括了所有的试剂和化合物,这也产生不便,如通常不被视作酸的 Ag^+,按 Lewis 理论也可以认为是酸,因为它能接受电子



$$Ag^+ + 2NH_3 \longrightarrow Ag^+(NH_3)_2$$

而一些经典的质子酸,如 HAc, H_2SO_4 等在一般反应条件下仅放出 H^+ 而未接受电子对,因此不能纳入 Lewis 酸,而只能视作 Lewis 酸碱配合物,这又妨碍了对它的理解和应用。现在在一般意义上谈及酸或碱的含义时多是指质子论定义的酸和碱,而使用 Lewis 酸碱这一名称本身也意味着它和一般的酸碱不一样。

当一个 Lewis 酸和碱结合后可生成一个负离子,负离子中中心原子的价数比正常的高,它们生成的盐称为**酸根型配合物**(ate complex)[16]。当 Lewis 碱和酸结合后中心价原子比正常的高时生成的盐则被称为**鎓盐**(onium salt)。



$$Me_3B + LiMe \longrightarrow Me_4B^- \ Li^+ \quad (\text{酸根型配合物})$$



$$Me_3N + MeI \longrightarrow Me_4N^+ \ I^- \quad (\text{鎓盐})$$

当定性来分析时,某些 Lewis 酸的强弱也有次序:$BX_3 > AlX_3 > FeX_3 > GaX_3 > SbX_5 > InX_3 > SnX_4 > ZnX_2 > HgX_2$,其中 X 为卤原子或无机酸根。当 X 是强吸电子基时,Lewis 酸的酸性自然也增强了。如,Lewis 酸 $B(C_6F_5)_3$ 的酸性比 BCl_3 强,比 BF_3 弱。近来发现它因对水稳定,处理方便和酸性较强而在合成反应中被广泛用作 Lewis 酸催化剂[17]。

质子论和电子论所定义的酸的概念既有相似之处又有区别。它们都能和碱作用,与指示剂作用也显示出基本相同的颜色反应;也有相似的催化作用,如三聚乙醛解聚,H^+ 和 BF_3 都能与氧结合而产生吸电子作用促使反应发生。但当反应过程中包括有质子的转移或在某些有机反应如 Friedl-Crafts 反应中它们的作用是不相同的也不能互换。有时二者合用时催化效果非常明显,如 HF 和 BF_3 合用成为很强的催化剂可把质子转移给很弱的碱、烯烃、芳烃等等。然而,质子酸与碱作用后生成盐,Lewis 酸与碱反应后生成的是配合物或加成产物;Lewis 酸的立体体积要比质子大得多,在许多场合下会显示出立体效应而质子却几乎反映不出立体影响。

质子论和电子论对碱的定义并无区别，Lewis 碱之所以能接受质子也是由于它有未共用电子对之故。实际上，能与质子结合的物质绝大多数也是能和 Lewis 酸结合的，如 NH_3、Et_2O、$C_2H_5O^-$ 等等。

20 世纪 60 年代，Pearson 在研究亲核反应时发现某些亲电中心如 $R\overset{+}{C}O$、H^+ 等很易和某些不易极化的亲核试剂如 F^-、OH^- 等反应，而另一些亲电中心如 $R\overset{+}{C}H_2$、Br^+ 等则易于和一些易极化的亲核试剂如 I^-、CN^- 等反应。根据许多配合物的大量实验资料及亲电试剂、亲核试剂间相对亲和性的能力大小，他提出了用硬度和软度的概念来整理和理解 Lewis 酸碱理论。该理论先是运用于无机配合物中，后来又认识到有机化合物也是可以被作为酸、碱两部分来处理的，一旦将酸和碱分为软和硬两部分，便出现了有关 Lewis 酸碱配合物稳定性的一条较简单的**软硬酸碱**规则，即硬酸优先和硬碱结合，软酸优先和软碱结合。简而言之：硬亲硬、软亲软[18]。

多年来配位化学家就已清楚，金属和配体之间的相互作用可分为截然不同的两类，NH_3，H_2O 和 F^- 与碱(碱土)金属离子配合牢固，但和较重的金属离子如 Hg、Pt 却仅有微弱的配合，而硫和磷化物与较重卤素离子的配合状况却与之相反。即，如以 H_2O 为标准碱，Hg 的酸性比 Mg 弱，而以 H_2S 为标准碱，则 Hg 的酸性比 Mg 强。Pearson 对此给以一定的理论总结，提出软组分是体积较大、易极化和带有较小组分的电荷；硬组分则是体积较小、不易极化且带较多电荷的组分。

酸碱的硬度或软度的特性可定性表述为：

硬酸　具有较高的正电荷，亲电中心的原子较小，价层中无未共享电子对存在，极化度低，电负性高，用分子轨道理论描述是最低未占轨道 LUMO 的能量高。

硬碱　亲核中心的原子电负性大，极化度低，难以被氧化，持有价电子的能力强。用分子轨道理论描述是最高已占轨道 HOMO 的能量较低。

软酸　具有较低的正电荷，亲电中心的原子较大，在价层中有未共享 p 或 d 电子对，极化度大，电负性低，它们的 LUMO 能量低。

软碱　亲核中心的原子电负性小，极化度大，易被氧化，持有价电子的能力不强。它们的 HOMO能量高。

酸碱的软度和硬度实际上是难以明确划分的，因此有不少可以纳入交界类型。一般在周期表中的元素从左到右是硬度增加的，如 $F^- > OH^- > NH_2^- > CH_3^-$，同族元素自上到下是硬度减少的，如 $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$。这可粗略地从元素的电负性大小即抓电子能力的差异得到说明。可极化性愈大，硬度越小，如 $RO^- > OH^- > RS^-$。同一试剂的不同部位的软硬性也可从原子的电负性出发考虑，一般来讲电负性较大的原子一端为硬端，如氰基 CN 中 N 端是硬端而 C 端是软端；硝基 NO_2 中氧端是硬端，N 端是软端。对亲电中心，则中心部位的电正性越强越硬，如酰基碳要比烷基碳硬；在不同的卤代烃中，卤素电负性越大，它所连的碳也越硬，等等。

由于软硬酸碱理论是从大量实验资料作出的概括，描述相对较为粗略，也无统一的定量标准，只是一个说明客观现象的定则。同样一个原子的软硬度也不是固定不变的，随其电荷数改变而变。如 Fe^{3+} 和 Sn^{4+} 是硬酸，Fe^{2+}、Sn^{2+} 为交界酸；Cu^+ 为硬酸，Cu^{2+} 为交界酸；SO_4^{2-} 为硬碱；SO_3^{2-} 为交界碱，而 $S_2O_3^{2-}$ 为软碱。当酸碱结合时，它们的电子结构和软硬程度也会随之

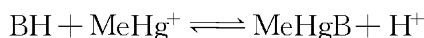
变化，故而连结基团不同，软硬性也有较大变化。一般来说，软碱可使与它结合的酸软化，因为软碱易极化，它与酸结合后使酸硬度变小。同样，硬碱极化性小，电负性大，它和酸结合后使酸的硬度增加。表 2-2 为硬软酸碱的分类。这种硬-硬、软-软的群集现象也称之为类聚作用。BF_3 是硬酸，BH_3 是软酸，BMe_3 是交界酸。BF_3 易于和硬碱结合，如 $BF_3 \cdot OEt_2$；而 BH_3 则易于和软碱结合，如 $BH_3 \cdot SMe_2$。硬碱 F^- 使 B 硬化，软碱 H^- 使 B 软化了。

表 2-2 硬软酸碱的分类

硬　酸	软　酸	交 界 酸
H^+，Li^+，Na^+，K^+，Mg^{2+}，Ca^{2+}，Al^{3+}，Cr^{2+}，Fe^{3+}，BF_3，$B(OR)_3$，$AlMe_3$，$AlCl_3$，AlH_3，SO_3，$R\overset{+}{C}O$，R^+，CO_2，HX（氢键分子），R_3Si^+，$ROSO_2^+$，RMgX，In^{3+}，Ti^{4+}	Cu^+，Ag^+，Pd^{2+}，Pt^{2+}，Hg^{2+}，BH_3，$GaCl_3$，I_2，Br_2 卡宾，Ti^{3+}，Ar—EWG，C═C—EWG，RO^+，醌	Fe^{2+}，Co^{2+}，Cu^{2+}，Zn^{2+}，Sn^{2+}，Sb^{3+}，Bi^{3+}，BMe_3，SO_2，$R_3\overset{+}{C}$，NO^+，GaH_3，$C_6H_5^+$，$YbCl_3$，$Yb(OTf)_3$，$SnCl_4$，R_3C^+，RCHO，R_2CO
H_2O，OH^-，F^-，AcO^-，SO_2^{2-}，Cl^-，CO_3^{2-}，NO_3^-，ROH，RO^-，R_2O，NH_3，RNH_2，R_2N^-，PO_4^{3-}	R_2S，RSH，RS^-，I^-，R_3P，$(RO)_3P$，CN^-，RCN，CO，烯烃，C_6H_6，H^-，R^-，BH_4^-	$ArNH_2$，C_5H_5N，N_3^-，Br^-，NO_2^-

软硬酸碱理论所谓的“亲”或“优先结合”包含着两层意思，一是指生成的产物稳定性高，二是指这样的化学反应速率快。但是软或硬的概念和酸性的强或弱的概念完全不是一回事，不要把它们相提并论，二者之间也无必然的联系。

通过建立如下平衡可建立一套粗略的酸碱标度：



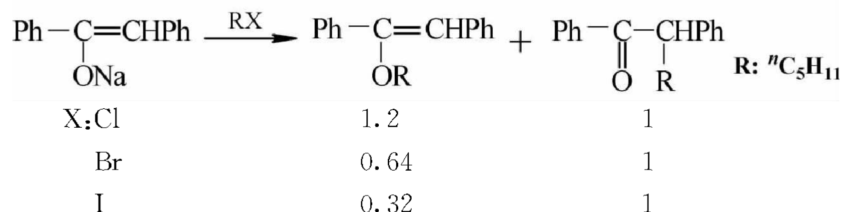
$$BH + MeHg^+ \rightleftharpoons MeHgB + H^+$$

硬酸硬碱的轨道上的电子比较紧凑不易极化变形，故性质趋于“硬”。而软酸软碱则与此相反，分子外层电子轨道上较为散漫，易极化变形，故性质趋于“软”。上述平衡中，硬碱倾向于与硬酸 H^+ 反应，平衡移向左边，软碱则使反应趋向右边。Pearson 最初的分类完全是经验性的，但从分子轨道理论来分析理解，软酸软碱的相互作用主要是共价作用，软碱有较低电负性，故它们能提供电子（HOMO 能量高），而软酸有低空轨道（LUMO 能量低），它们相互之间微扰作用较为有利。而硬酸硬碱相互作用主要是离子或强极性分子间的静电作用，它们力图有较小体积以利于两者能更紧密接近增加库仑引力。故增大电荷量同样也使硬度增加，如 Fe^{3+} 比 Fe^{2+} 更硬。硬酸的 LUMO 较高，而硬碱的 HOMO 较低。软硬组分之间的相互作用太弱，硬组分的前线轨道对于强的共价相互作用不是太高就是太低，而软组分的较大体积和可极化性又使静电引力降到最小。

软硬酸碱理论的最大成就在于应用，能被用来说明和解释许多化学现象，在溶解度规律、配体选择、催化剂选择、电极吸附，配合物化学等方面均已得到很好应用。

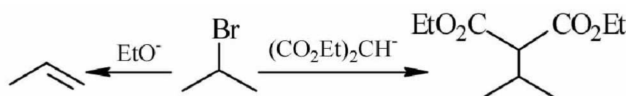
自然界矿物存在的形式中，金属和碱土金属等以氧化物、卤化物和碳酸盐、硫酸盐形式存在为主，这可用 O^{2-}、X^-、CO_3^{2-}、SO_4^{2-} 等都是硬碱及碱（土）金属是硬酸来解释。另一方面，软金属 Cu、Ag、Zn、Pb、Hg、Co、Ni 等则多以硫化物形式存在，这也是由于 S^{2-} 是软碱之故。HF、H_2SO_4 和 HNO_3 分别要比 HI、H_2SO_3、HNO_2 稳定也是同样道理。软硬酸碱理论在有机化学中的应用，特别在稳定性、选择性、化学活性和反应速率等方面都很有价值。

烯醇化合物和烷基化试剂的反应发生在氧或碳上的比例可以从软硬酸碱原理得到说明。



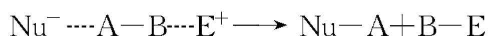
随卤素的不同,反应的选择性表现很大区别,这里反映出卤代物上与卤素相连的碳越硬,越易在较硬的氧端反应,若卤代物改为 $ClCH_2OCH_3$,则几乎全部在氧上反应。这就为我们在同样的条件下寻找选择性好的试剂提供有利的参考(参见 4.2.2)。

在取代和消除竞争反应中,硬碱将有利于消除反应,因为与 α-碳相比,β-H 是较硬的酸,而软碱则有利于发生取代反应,如 EtO^- 和 $\bar{C}H(CO_2R)_2$ 的碱性强度差别不大,但它们与同一底物反应的结果却不一样。前者是硬碱,主要发生消除反应,后者是软碱,主要发生取代反应。



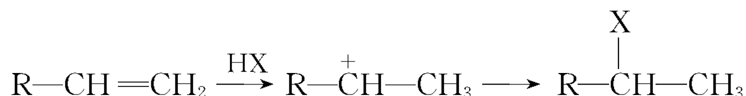
金属催化剂 Pt、Ni 等是软酸,在它们的表面吸附软碱不饱和烃从而可以起到催化加氢作用。当气体中含有低氧化态的 P、As、Sb、Te、Se 等物质时,由于它们也是软碱,会牢固地吸附到催化剂金属的表面,形成稳定的酸碱配合物,掩盖了吸附中心而使催化剂中毒。因此,在反应介质中应去除这些杂质,而氧气、氮气等硬碱对催化剂是无害的。

根据 Lewis 酸碱理论,一般的化合物可以看成是酸碱配合物,因此如果化合物的酸中心 A 和碱中心 B 同时分别和亲核试剂及亲电试剂作用,而它们的软硬度又适当的话,则是很有利于反应发生的。



醚类化合物中氧是硬碱,碳是软酸,与 HI 作用时,硬酸 H^+ 进攻氧,软碱 I^- 进攻碳,反应较顺利。若用 H_2SO_4 来反应,则由于 HSO_4^- 也是硬碱,它与软酸碳的结合就较差,因此 H_2SO_4 不适用于醚的裂解。

在烯烃的加成反应中,软性基团 C═C 由于烷基的影响极化为两部分。电子云增强的部分带负电荷为碱,电子云减弱的部分为酸。与 HX 反应时 H(酸)加到碱端生成硬酸碳正离子,第二步 X(碱)与碳正离子结合,由于 X 的软硬度不同,因此反应活性是 $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$。



从上述所举的几个例子中可以看出,软硬酸碱理论在有机化学中的应用是多方面的,也是十分有效的。Pearson 将 Lewis 酸碱的强度和硬度作为表征每一个酸和碱的两个参数。对于一个简单的酸碱反应其平衡常数是四个参数的函数

$$A + B \overset{k}{\rightleftharpoons} A{:}B$$

$$\lg k = S_A S_B + \delta_A \delta_B$$

S 和 δ 分别指**酸、碱的强度和硬度**。在建立酸碱软硬度的定量标度方面也已经有不少工作。

有的从处理实验数据和一般性质出发，有的以离子半径、电离势、电极电位、极化率、键参数等为基础，但仍无一个统一的定量标度。此外，硬硬相亲或软软相亲产生额外的稳定化能也仅是相对意义上的，有些被认为是软硬结合的化合物也是很稳定的，如 CH_4 可以归属为硬酸 H^+ 和软碱 CH_3^- 或硬酸 CH_3^+ 与软碱 H^- 的结合。影响化合物稳定性的主要因素除了软硬度相当外，强度是另一个很重要的因素，如果酸和碱两部分都很强，则它们的结合肯定是稳定的，H_2 就是一个例子。尽管如此，应该说软硬酸碱理论作为一个规律来看还是非常有用的。

2.4 超酸

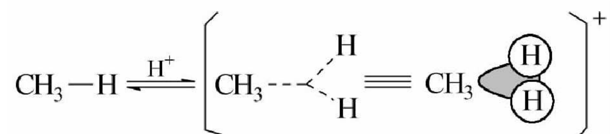
20 世纪 60 年代人们发现蜡烛可以溶解于 FSO_3H 和 SbF_5 的混合物中。蜡烛是由一些很稳定的高级脂肪烷烃混合物组成的，能够溶解蜡烛的这一介质必定具有某种未知的独特因素。现在人们把酸性比 100% 的硫酸还要强的酸称之为**超酸**(super acids)，把那些能溶解蜡烛的超酸称为**魔酸**(magic acid)，但多数情况下魔酸和超酸可同样对待[19]。FSO_3H 和 SbF_5 混合后可能形成的物种是 $H[SbF_5(SO_3F)]$ 和 $H[SbF_2(SO_3F)_4]$。加入 SO_3 使其酸性更强，此时，生成的物种为 $H[SbF_4(SO_3F)_2]$、$H[SbF_3(SO_3F)_3]$ 和 $H[(SbF_5)_2(SO_3F)]$。

100% H_2SO_4 的酸度函数 H_0 是 −11.93，一些常见强酸的组成和酸度函数分别为：

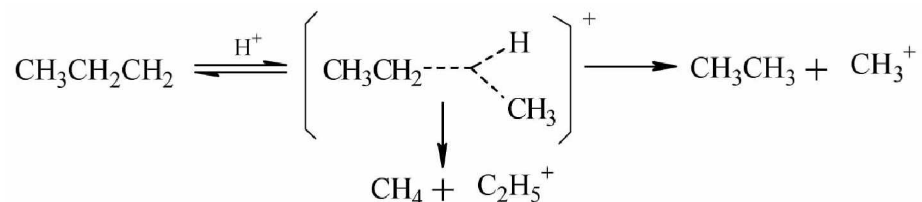
HNO_3(−6.37)　H_3PO_4(−4.5)　HF(−11.5)　$HClO_4$(−13.0)　$H_2SO_4 \cdot SO_3$(−14.1)　CF_3SO_3H(−15)　HF/SbF_5(7/1，−15.3)　FSO_3H(−15.6)　FSO_3H/SbF_5(1/1，−18)　HF/SbF_5(1/1，−20)　FSO_3H/SbF_5(1/4，−20.6)

超酸作为极强的质子给予体与一般酸一样，但它们可以在较低温度下使用，副产物少，产率高。另一突出点是它除了可以将质子给予一般的 n-或 π-受体外，还能给予所谓的 σ-受体。也就是说，一般的单键如 C—C 或 C—H 键对超酸也表现出碱性，即所谓的 σ-碱性。超酸与 n-受体发生作用是将质子给予原子，而与 σ-键作用则与 π-键作用一样是给予键。

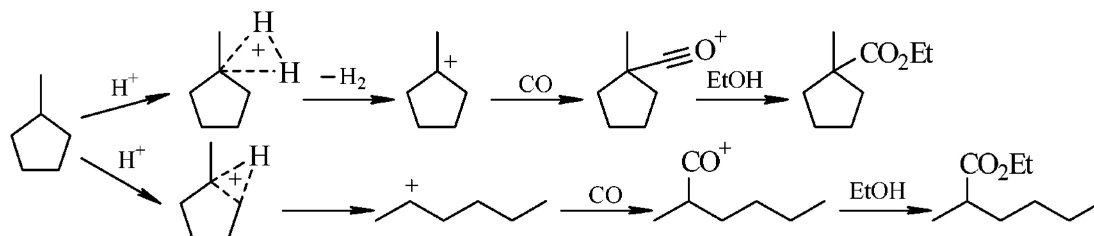
当超酸与 C—C 键或 C—H 键作用时，σ-键上的电子对即与质子的空轨道作用而生成二电子三中心键。我们可以用三原子间三叉相交的虚线代表二电子三中心键，但必须注意这与一般的价键结构式不同，勿误解为在虚线的交界点有碳原子存在，这里仅是表示三原子间只有一对电子存在。



像这样得到的碳正离子如 CH_5^+，$C_3H_9^+$ 等有很高的活性，它们会继续变化，处于三原子间的一对电子将移向其中两个原子之间而使另外一个原子(团)以正离子的形式放出。因此反应会有三种途径，或是逆反应仍给出烷烃和质子，或是放出 H_2 或烷烃同时生成烷基碳正离子：

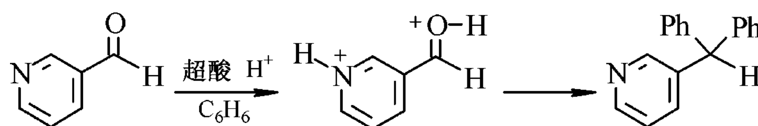


利用各种光谱技术特别是 NMR 技术显示出 σ 键与超强酸反应的活性次序为叔碳—氢>碳—碳>仲碳—氢>>伯碳—氢，但立体效应也有影响[20a]。



由于超酸和 σ-键的反应，我们已知有两种类型的碳正离子（参见 4.1）。一种是经典的碳正离子如 CH_3^+、$C_2H_5^+$，人们把它们称之为**卡宾碳正离子**（carbenium ion），这类碳正离子在带正电的碳原子外有 6 个电子形成三个共价键。另一种是非经典的碳正离子如 CH_5^+，$C_2H_7^+$ 等，这类碳正离子在带正电的碳原子处有 8 个电子，但其中一对电子形成三中心键，碳处于五配位状态，人们把它们称之为**卡鎓碳正离子**（carbonium ion）。碳**鎓**正离子相当于氧**鎓**离子、锍离子，中心原子是高于其正常价数的正离子。要注意的是，像 $C_2H_7^+$ 这样的卡**鎓**碳正离子会有两种形式 $\left[CH_3\cdots\!\!\begin{smallmatrix}H\\CH_3\end{smallmatrix}\right]^+$ 或 $\left[CH_3CH_2\cdots\!\!\begin{smallmatrix}H\\H\end{smallmatrix}\right]^+$，而 $C_2H_5^+$ 则只有一种可能的形式存在，碳正离子则可泛指两者，这些命名已被广泛使用。

经典的碳正离子为人们较早熟悉，但它们大多较为活泼，难以深入研究。超酸的制备和发现为研究稳定的可较长时间存在的碳正离子创造了条件，这是由于此时存在的阴离子如 SbF_5^- 之类的亲核性极小。超酸使人们了解了不少碳正离子的生成、结构和反应过程。在超酸介质中还可以形成各种新无机离子，碳酸也可质子化形成 $C(OH)_3^+$，芳烃在超酸中生成其共轭酸（苯鎓离子，$C_6H_7^+$，H H），许多同芳性化合物也是在超酸中才得以形成并得到研究的。超酸还能产生诸如**双正离子**（dication）一类**超亲电性物种**（super electrophile），与亲核活性极差的物种如苯也可反应[20b]。



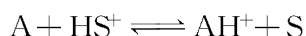
除实验室用于基础理论研究外，超酸在工业上也已用作饱和烃的降解、聚合、异构化、硝化、氧化、芳烃的氢化、烷基化等过程的催化剂。由于它的活性高，因此反应常可在低温下进行。除液体超酸外，一些固体超酸也已问世并得到应用。固体超酸由载体和超酸两部分组成，载体可以是石墨、合金、离子交换树脂、聚合物等。与液体超酸相比，固体超酸使用方便易于回收，不腐蚀容器，特别适于工业应用。

新型的超酸仍着眼于发现低配位性的负离子，它们的亲核性也极小。一系列带 B—C 键的硼碳烷类负离子（carborane anion）已经被制备出来，被称为新一代超酸，如：$H^+[CB_{11}H_{12}]^-$，$H^+[B(C_6F_5)_4]^-$，$H^+\{B[m\text{-}(CF_3)_2C_6H_3]_4\}^-$等等。

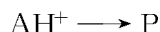
2.5 酸碱催化的反应

酸和碱是许多反应的催化剂,其实质就是质子的转移,在它们的作用下常降低反应的活化能从而加速反应。与一般的催化反应不同,许多有机反应若无酸或碱作催化剂则完全不发生。酸催化的反应中往往是底物的共轭酸对动力学有贡献。碱催化的反应可能是从底物中移去一个质子后再参与反应,也可能是直接参与亲核催化反应。根据溶液中是所有的酸(碱)还是仅仅是溶剂的共轭酸(碱)对动力学有所贡献而将酸碱催化的反应分为两类。一类称之为**一般的酸碱催化**反应,另一类是**特殊的酸碱催化**反应。

在溶剂 S 中,一个酸催化的反应可以分为两步:



$$A + HS^+ \rightleftharpoons AH^+ + S$$



$$AH^+ \longrightarrow P$$

A:反应物　S:溶剂　P:产物

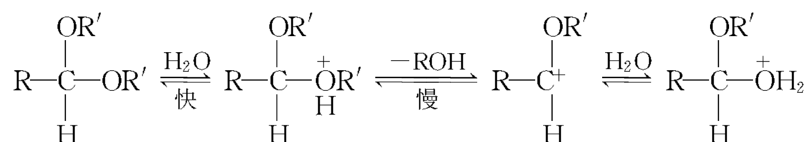
在一般的酸催化反应中,反应速率不仅由于 HS^+ 的浓度增加而加大,而且也随着其他酸的浓度的提高而增加,即能被各种质子给予体催化。如在水中,不光 H_3O^+ 有催化作用,其他羧酸的存在和浓度增加也能使反应加速,反应第一步是决速步骤。在特殊的酸催化反应中,决速步骤之前发生对底物快速而可逆的质子化,反应只和溶液中实际存在的 HS^+ 浓度成正比,其他给质子性酸的存在和浓度对反应无影响。如在水中,反应速率仅和 pH 有关,加入其他酸对速率没有影响。

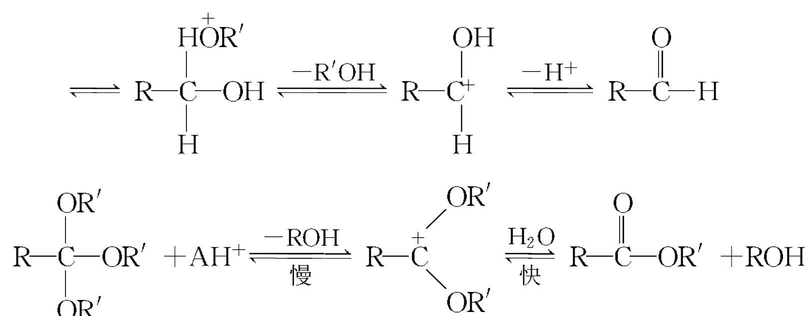
催化剂的酸性强度和其催化能力可以用 Brönsted 催化方程式表示(式中 k_a 是酸的离解常数,k 是该酸催化的反应速率常数)

$$\lg k = \alpha \lg k_a + C$$

这是一个较早发现的线性自由能关系式,α 称为 **Brönsted 斜率**,反映出该反应对酸催化剂的敏感度,其值为 0~1,若接近 0,意味着在过渡态时质子转移很少;若接近 1,则意味着在过渡态时质子差不多已经全部转移了。

特殊的和一般的酸催化反应在原则上并无什么不同,我们可以将反应速率对缓冲溶液的浓度作图,斜率为零的是特殊的酸催化反应,因为此时反映出反应速率仅与[H_3O^+]有关,故测得的反应速率是一样的。如为一般的酸催化反应,所测得的斜率是酸的催化速率常数,截距为 H_3O^+ 催化的反应速率常数,也就是说,一般的酸催化反应的速率在相同的 pH 浓度下也会由于总的酸浓度的增加而加大。在实际应用上它可以帮助我们了解反应历程。如果反应被特殊的酸所催化,则前述的两步反应中第二步是决速步骤。如缩醛的水解反应速率与催化剂酸的形式无关,仅取决于溶剂化质子的浓度,反应若在甲酸中进行,则取决于[$HC(OH)_2^+$];若在液氨中进行,则取决于[NH_4^+]。而原酸酯的水解反应速率则与所有的酸的浓度有关。二者的反应过程为:





因此，缩醛的水解是特殊的酸催化反应的一个例子，而原酸酯的水解则是一般的酸催化反应。上述两类反应在动力学上分别为：

特殊酸催化作用　反应速率 $= K[SH^+][$反应物$]$；

一般酸催化作用　反应速率$=K_1[SH^+][$反应物$]+K_2[AH^+][$反应物$]+\cdots$；式中 AH^+ 是除质子化溶剂外的其他质子给予体，该类反应中最强的酸催化效果也最好。

由 Lewis 酸促进的手性 Brönsted 酸和由 Brönsted 酸促进的手性 Lewis 酸形成可设计的组合酸，它们在不对称合成中作为高效的手性催化剂的应用也取得了一些成功[22]。

习　　题

2-1　解释下列现象：

1) 吡啶、吡咯和苯胺在气相下的碱性都比 NH_3 强，但在水相下的碱性都比 NH_3 强。

2) $PhCH_2CN$ 和 Ph_2CHCN 的 pK_a 值相差 4.7，而 $PhCH_2SO_2Ph$ 和 Ph_2CHSO_2Ph 的 pK_a 值仅相差 1.4。

3) 化合物 <u>1</u> 和 <u>2</u> 中各种取代基 X 对酸性的影响相同。

4) 苯甲酸的 pK_a 值为 4.2，2,6-；3,5-；3,4-二甲基苯甲酸的 pK_a 值分别为 3.2、4.3 和 4.4。

5) 化合物 <u>3</u> 和 <u>4</u> 的 pK_a 值分别为 22 和 32。

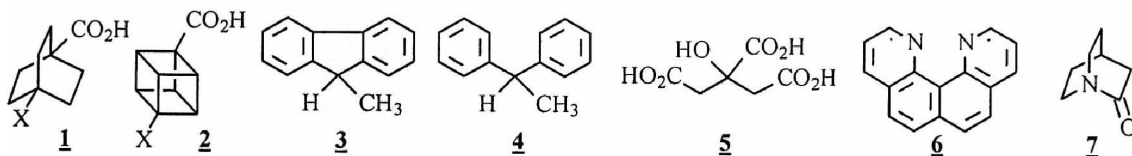
6) 对硝基苯甲酸的酸性比间硝基苯甲酸强，而对氯苯甲酸的酸性比间氯苯甲酸弱。

7) 化合物 <u>5</u> 的 pK_1(3.1)小于正常酸，pK_3(5.4)大于正常酸值。

8) 在水中邻硝基苯甲酸的酸性比 3,5-二硝基苯甲酸强，但在乙醇溶剂中邻硝基苯甲酸的酸性较弱。

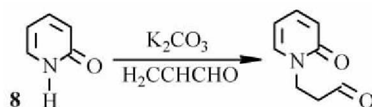
9) <u>6</u> 的 pK_{BH^+} 为 12.8，而喹啉的 pK_{BH^+} 只有 4.9。

10) 酰胺上 N 原子的碱性很小。历经 60 年，从提出设想到完成制备，人们于 2006 年得到了 2-quinuclidone(<u>7</u>)的氟硼酸盐 <u>7</u>・HFB_4，从该盐是分解不出<u>7</u> 的。

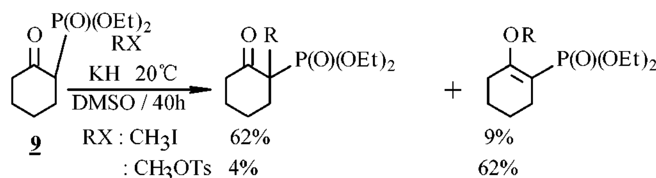


2-2　烯和芳烃易于和 Ag^+、Hg^{2+}、Pt^{2+} 等配位，但不易和 Na^+、Mg^{2+} 配位。

2-3　2-吡啶酮 <u>8</u> 比一般的酸胺更容易进行 *O*-烷基化反应。但与丙烯醛主要在 N 上发生反应。



2-4　化合物<u>9</u> 在不同的反应条件下得到不同比例的混合物产物：



参 考 文 献

[1] Muller P. *Pure Appl Chem*, **1994**, *66*: 1077

[2] a) Goumont R. *J Org Chem*, **2003**, *68*: 6566. b) Delpuech J J, Nicole D J. *J Chem Soc*, *Perkin Tvans*, **1977**, *2*: 570.

[3] Bernasconi C F, Kliner D A V, Mullin A S, Ni J X. *J Org Chem*, **1988**, *53*: 3342.

[4] Cox R A, Yates K. *Can J Chem*, **1983**, *61*: 2225.

[5] a) Schwesinger R. *Chimia*, **1985**, *39*: 269. b) Kovacevic B, Maksic Z B. *Chem Commun*, **2006**, 1524.

[6] Verkade J G, Kisanga P B. *Tetrahedron*, **2003**, *59*: 7819; *Aldrichimica Acta*, **2004**, *37*: 3.

[7] a) Taft R W. *Prog Phys Org Chem*, **1983**, *14*: 247. b) Li J N, Liu L, Fu Y, Guo Q X. *Tetrahedron*, **2006**, *62*: 4453. c) Chaudry U A, Popelier PLA. *J Org Chem*, **2004**, *69*: 233.

[8] a) Staab H A, Saupe T. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1988**, *27*: 865, b) Staab H A, Kriege C, Hieber G, Oberdort K. *ibid*, **1997**, *36*: 1884. c) Raab V, Kipke J, Gschwind R M, Sundermeyer J. *Chem Eur J*, **2002**, *8*: 1682. d) Mekh M X, Ozeryanskii V A, Pozharskii A F, *Tetrahedron*, **2006**, *62*: 12288.

[9] Wang X, Houk K. N. *J Amer Chem Soc*, **1988**, *110*: 1870.

[10] Collum D B. *Acc Chem Res*, **1993**, *26*: 267.

[11] Kobayashi S. *Synlett*, **1994**, 689.

[12] Pedireddi V R, Desiraju G R. *J Chem Soc Chem Commun*, **1992**, 988.

[13] Alkorta I, Campillo N, Rozas I, Elguero J. *J Org Chem*, **1998**, *63*: 7759.

[14] a) Siggle M R F, Thomas T O. *J Org Chem*, **1992**, *114*: 5795. b) Tunon I, Blaiz L K. *ibid*, **1993**, *115*: 2226.

[15] Aitken E J, Bahl M K, Bomben K D, Gimzewski J K, Nolan J S, Thomas T D. *J Amer Chem Soc*, **1980**, *102*: 4873.

[16] Wittig G Q. *Rev Chem Soc*, **1966**, *20*: 191.

[17] Rubin M, Gevorgyan V. *Org Lett*, **2001**, *3*: 2705.

[18] a) HO T L. *Chem Rev*, **1975**, *75*: 1. b) Woodward S. *Tetrahedron*, **2002**, *58*: 1017. c) Pearson R G. *J Chem Educ*, **1987**, *64*: 561.

[19] a) Olah G A. *Top Curr Chem*, **1979**, *80*: 19. b) Prakash G K S. *J Org Chem*, **2006**, *71*: 3661. c) Gambacorta A, Tofani D, Loreto M A, Gasperi T, Bermini R. *Tetrahedron*, **2006**, *62*: 6846.

[20] a) Sommer J, *et al*. *New J Chem*, **1997**, *21*: 939. b) Klumpp D A, Lau S. *J Org Chem*, **1999**, *64*: 7309.

[21] a) Jencks W P. *Chem Rev*, **1972**, *72*: 705. b) Kresga A. *J Chem Soc Rev*, **1973**, *2*: 475.

[22] a) Ishhara K, Kurhava H, Matsumoto M, Yamamoto H. *J Amer Chem Suc*, **1998**, *120*: 6920. b) Yamamoto H, Futatsujik K. *Angew Chem Int Ed Eugl*, **2005**, *44*: 1924. c) Corey E J, Helal C J. *ibid*, **1998**, *37*: 1986.

3 立 体 化 学

化学本质上是关于分子的科学，1874 年 Van't Hoff 建立了碳四面体结构学说，创立了立体化学的理论基础。1931 年 Pauling 提出的杂化轨道理论，从理论上论述了甲烷的正四面体构型问题。化合物的结构特征基本上取决于分子中原子间相互连接的键的性质和它们在三维空间的排布，立体化学就是从静态与动态两方面论述分子三维结构及其在化学转化中的联系和结果。静态立体化学涉及立体异构体的数目、种类、命名、能量、物理和谱学性质等，处理时通常将分子看成是理想化的刚性的机械模型。动态立体化学涉及反应中立体化学的变化条件、过程和结果。

所有的基础有机化学课程都会介绍立体化学的基本内涵。本章也有简单论述，重点在于介绍一些较新的立体化学术语和概念以及研究主题。立体化学的基本知识和概念的重要性是无论怎样强调都不会过分的。只有对分子及其立体化学有正确认识和控制，才能对分子的构型、构象和反应、生物分子的完整结构、材料性能的改进、药物分子的设计和创造等各个领域取得预期成果。

3.1 同分异构体的分类

分子式相同而结构不同的化合物叫异构体，这种现象称为同分异构现象，同分异构可以分为构造异构和立体异构两大类。

3.1.1 构造异构

分子的构造(constitution)取决于原子的种类、数量及它们之间的连接，即成键的形式。构造异构指分子中由于原子互相连接的方式和次序不同而产生的同分异构体。它又可以分为：

1) 碳架异构　如正丁烷和异丁烷；

2) 位置异构　如正丁醇和 2-丁醇；

3) 官能团异构　如乙醇和二甲醚；官能团异构中的酮式/烯醇式能迅速互变，不易分离，故又特称为互变异构体。

3.1.2 立体异构——构象和构型

立体异构是指分子的构造相同，但因分子中的原子在空间的位置或排列方式不同而引起的同分异构[1]。它又可以分为**构象**(comformation)和**构型**(configuration)两种。构象的变化涉及扭转角，构型的变化涉及键角。

1）构象异构　仅仅通过单键的旋转或环翻转后分子中的原子在空间的不同排列方式就能相互转化的立体异构。一般讲，分子的构象可以有无穷多个，它们往往是不能独立分离出的。

构象异构也可有对映和非对映两种光学异构。

2）构型异构　仅仅通过单键的旋转或环翻转不能使分子中某个原子在空间中的不同排列得以互相转化的立体异构。这种异构体之间只能经过断键和再成键的过程才能使原子在空间的不同排列方式得以相互转化，它们是可以分离存在的。构型异构又可分为**顺反异构**和**光学异构**两种，双键的两个烯烃碳上都各带有两个不同的原子（团）及环上取代基对环平面的取向不同都可产生顺反异构现象。光学异构是由于对偏振光作用产生差异而形成，能使平面偏振光旋转的物质被称为是有**光学活性**（optically active）的。[1] 它可以分为**对映异构**（enantiomer）和**非对映异构**（diastereomer），对映异构指两个异构体彼此如同左右手，即互为物体和镜像但又不能叠合的异构现象。大部分情况下对映异构是饱和碳的正四面体构型而决定的属性反映。连有四个不同原子（团）的碳原子称为手性碳原子，常用*C 表示。非对映异构指在含有不止一个手性原子的两个异构体中，部分为物体和镜像关系，部分为相同立体关系的两个异构体。蛋白质、核酸之类左、右旋结构又称**螺旋立体异构**（cyclostereoisomer），索烃则称为**拓扑异构**（topological isomer）。

对映异构体在两个方面有很重要的差异。首先，它们对平面偏振光的旋转能力相同，但方向相反，故可分别定义为右旋体和左旋体。其次，它们与其他手性化合物的反应速率不同。故经常可以看到，某个光学活性。化合物有很强的生理活性，其对映体则往往表现出完全没有活性或不同的生理活性。

对映异构体分子的内能是相同的，对映体的性质在非手性环境中并无区别。例如它们的熔点和沸点及在非手性环境中的溶解度都一样。但在手性环境中，对映体的性质并不相同，如对偏振光的旋转方向不同，在手性溶剂中的溶解度也不同，与手性物质的反应速度不一样，在手性催化剂存在下对映体之间与非手性试剂的反应速度也不一样。生物体内的酶及许多物质都是有手性的，对映体的生理活性也往往会有很大差异和不同。

根据 **IUPAC**（International Union of Pure and Applied Chemistry，国际纯粹与应用化学联合会）的建议，以往常用的几何异构和旋光异构这两个词不要再使用，它可分别用顺反异构和光学异构来表示。结构一词按 IUPAC 的建议除了指分子的构造外还应包括分子的构型和构象。在晶体结构中，这个词的涵义较为明确，指晶体中原子、离子或分子在空间的排列情况。有机化学中常用结构一词代替构造一词使用，但应该明确，结构的涵义比构造更广泛和深入，如物质结构、原子和电子结构等等，而分子的结构也应包括分子的构造、构型及构象。只有在上述三点都已清楚无误的情况下分子的结构才算明白了。如在蛋白质等一类大分子中，一级结构由构造、构型决定，二级结构和构象有关，再高级的结构则和高分子链的几何形状及各个链之间及链和客体环境的相互多种非键作用有关。但许多场合下在谈论分子的结构时并未涉

[1] 光学活性指物种或分子使平面偏振光旋转的现象，通常是由于一个对映异构体过量存在而引起的。故在早期的文献中与手性是同义的。但实际上也有一些手性分子并无光学活性。外消旋体无光学活性，而每个分子都是手性的。因此，要注意区别一个非光学活性的对象是非手性的还是外消旋的，或者也有可能是手性的，但是它使平面偏振光旋转的能力太小而难以测出。故将光学活性作为实验度量的描述来看更合适一些。

及它的构象问题。

3.2 对称元素、手性、前手性和立体源中心

对称可定义为一种能经过某种交换而保持不变的性质(大小、形状和相对位置),即一种结构中的某些固定模块有规律地重复出现。对称图像是一个能经过不改变其中任何两点间距离的操作后得以复原的图像,这样的操作称为**对称操作**,对称操作据以进行的几何元素称为**对称元素**。对称元素实际上是使对称性的重复模式得以产生的操作子。在进行对称操作前后分子图像中原来在某处有什么,现在该处仍有什么。

分子中的对称元素有下列几种:

简单对称轴(C_n) 当一条直线穿过一个分子并使这个分子以该条直线为轴旋转 $2\pi/n$ 角度后仍能与原来分子中的各原子(团)的空间排列相同,即分子的空间形象复原。该直线为这个分子的简单对称轴。简单对称轴的操作又称**真转动**(proper rotations)。

对称面(σ) 如果一个分子中的所有原子都处在一个平面上;或有一个穿过分子并能把它分成互为物体和镜像两部分的平面,这些平面称为这个分子的对称面。含一个 C_2 轴的分子内的对称面称为 σ_v,与 C_2 轴正交的对称面称为 σ_h。

对称中心(i) 如果在所有穿过分子中心的直线上离中心成等距离处都有相同的原子(团),则此中心为对称中心。

交替对称轴(alternating axis of symmetry)(S_n) 当一个分子围绕一个穿过此分子的轴旋转一定角度后($2\pi/n$),再把垂直于此轴的平面作为镜面而得到的镜像与原来的物体分子完全一样,该轴称为这个分子的交替对称轴。操作交替对称轴又称非真转动(improper rotations)。

旋转是一种"真实"的操作,进入重叠位置的点是实际的原子点。它又称为**本征操作**或**第一类操作**。对称面、对称中心或交替对称轴的操作并不涉及真实的原子点,而仅仅是这些点的反映,因此它们是"非真实"的操作,属于虚幻性质的,故又称为**非本征操作**或**第二类操作**。

任何分子都有 C_1 对称元素,而不能依据有无 C_n 轴对分子有无手性作出判断,如内消旋酒石酸和光活性的酒石酸都有 C_2 轴。一般含有交替对称轴的分子也常同时含有对称平面 σ 或对称中心 i,只具有 n 重交替对称轴的分子很少见。可以看出,当分子中有对称面、对称中心或 S_4 时,其实物和镜像的分子是一样的,二者可以完全重合;当分子中没有对称面或对称中心,除极个别有 S_4 对称元素的分子外,其实物和镜像就不能叠合,如同左右手关系,是有**手性**(chirality)的。实物及其镜像可以叠合的物质是**非手性**(achiral)的。

因为对称面相当于是 S_1,对称中心相当于是 S_2,故对称操作实际上只有真转动和非真转动两类。任何缺少非真转动对称元素的分子将是有手性的,而任何带有非真转动对称元素的分子是非手性的。手性分子进行非真转动操作时必将产生它的对映异构体。

如果分子中某一碳原子上连有两个相同的原子(团),其中的一个被另一个不同的原子(团)取代后该碳原子能成为手性原子时,该碳原子称为**前手性碳原子**。如在 CH_3CH_2CHO 中,羰基 α-碳上的一个氢若换成不是氢、甲基或醛基的另一个原子(团),这个碳原子就可能成为手性原子。醛基发生加成反应后,若亲核基团不是氢或乙基,羰基碳也可能成为手性原子。同样,同一碳上连有不同取代基的双键也有前手性面的性质。

只含有一个手性碳原子的分子必定是有手性的，而含有多个手性碳原子的不一定都有手性。此外，人们还习惯于把没有任何对称因素如 C_n、σ、i 和 S_4 的分子称为**不对称**(symmetric，意为没有任何对称性)分子，把物像不重合的但仍含有某种对称因素的称为**非对称**(dissymmetric)分子或手性分子。所有的不对称分子都是手性分子，但是手性分子不一定是不对称分子，如(＋)-和(－)-酒石酸都是手性分子，但它们并不被称为不对称分子，因为它们都有 C_2 对称轴。即手性并不等同于不对称性。

许多带有手性原子的分子是有手性的，故手性原子又常常被称为**手性中心**(chiral center)或**不对称**(asymmetric)原子。但某些无手性原子的分子(下面要讨论)也有手性，而某些有手性原子的分子却又不是手性的。为此，人们提出用**立体源中心**(stereogenic center 或 stereocenter)这一术语来替代手性(不对称)原子(中心)这几个术语。若分子中某一个原子(团)上的任意两个配体交换位置后即产生一个新的立体异构体时，这个原子(团)即被称为立体源中心。若一个原子(团)上的任何两个配体交换后并未产生新的立体异构体时，则这个原子(团)是**非立体源中心**(non-stereogenic center)的。立体源中心的涵义要比手性中心更广一些，它未涉及分子是否是手性的，但是它与产生立体异构相关。随之又可引出**立体源单元**(stereogenic unit)这一术语。立体源单元可以是原子或某些原子的组合，如 α-氨基酸中的 α-C，*troms*-2-丁烯的“ C═C ”是一个立体源单元，丙三烯类和联苯类无手性中心的手性分子中 C═C═C 和 C_6H_5—C_6H_5 也是立体源单元。立体源单元有可能产生手性，就像四面体碳原子有可能产生手性一样，立体源单元上的配体交换后也将产生另一个立体异构体。

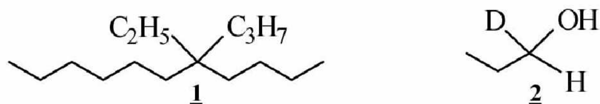
3.3 手性分子的种类

手性是自然界的基本属性和宇宙中的普遍特征。自然界的基本生命现象和定律都与手性密切相关。生物体具有识别左旋体或右旋体的特殊功能，因此，能够制造出光学纯的物质。例如作为人体主要能源的葡萄糖只能是 D-型的，而组成蛋白质的氨基酸却都是 L-型的。L-谷氨酸钠是常用的调味品味精，其对映体 D-谷氨酸却是苦味的。左旋体和右旋体的香料绝大多数表现出程度不等甚至不同的香味。烟碱呈左旋光活性，能与吸烟者的神经节细胞的烟碱受体相结合从而引发兴奋作用，右旋的对映体烟碱则根本无此作用。大量的研究和实践活动都表明，手性药物的对映体作用强度不同或无作用，有的有抵消作用，有的有协同作用即互补作用，有的有完全不同的副作用。因此，两个对映体在结构上和在手性环境下的性能上都表现出是完全不同的两个化合物。

手性分子可以分为中心手性、轴手性、螺旋手性和平面手性等几种类型。

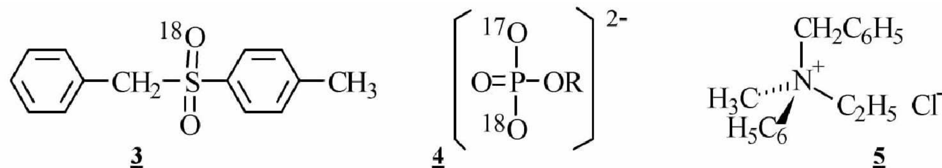
中心手性分子有以下几种：

1) 有一个手性碳原子的化合物　分子中只有一个手性碳原子的化合物是有光学活性的，如 <u>1</u> 和 <u>2</u>。但像 <u>1</u> 这样 4 个基团相差不明显的手性化合物的比旋光度很小。

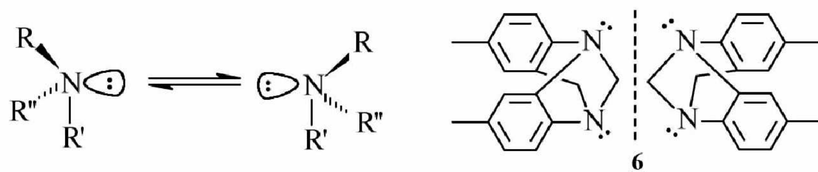


2) 有一个四配位非碳原子的化合物　有一个正四面体构型的带 4 个不同原子(团)的非碳

原子的分子也有光学活性。这些原子常见的有 Si、Ge、Sn、S、N、P 等,如 3、4、5 等化合物。

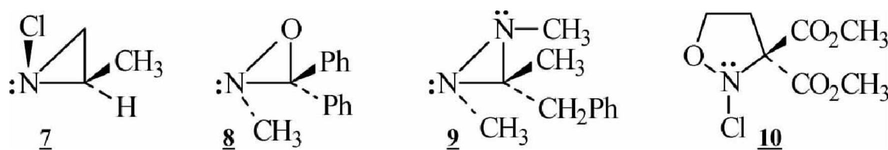


3) 三价手性原子的化合物　如果氮原子上的孤对电子当作**"虚"原子**对待,则和三个不同基团结合的叔胺就成为一个手性分子,N 是手性原子。然而叔胺上氮原子的构型会迅速反转变化,造成**对映构型的互变**(enantiomerization),而无法将其拆分开来。若把这三个不同的基团固定起来使其不能来回翻转的话,如两种 **Tröger 碱** 6 在室温时就都能独立存在。

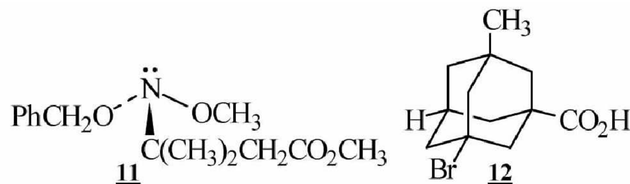


将亚砜 S 上的孤电子对也作为"虚"原子看,也应有对映异构体存在的可能。不对称的亚砜和硫鎓(锍)盐都被拆分过。三配位的手性硫化物,如 RS(O)R′、RS(O)OR′、$RR'R''S^+X^-$、(RO)S(O)OR′ 等也是经常可以看到的。硫上的构型反转互变需较高能量,约为 100~160 kJ/mol,而胺的反转只需 10~30 kJ/mol。

非桥头的三价胺化合物的合成和拆分到了 20 世纪 60 年代后期才取得突破。它们主要是一些氧杂、氮氧杂和二氮杂环丙烷化合物。这里显然与环丙烷中的键角在构型发生翻转时须经过 120°的平面排列而伴随很大的张力有关。稍后,一些五元环的有异唑烷结构的及直链结构的光活性叔胺化合物的制备和拆分也取得了成功,如化合物 7、8、9、10、11 等,这也是对价键结构理论的重要实验支持。



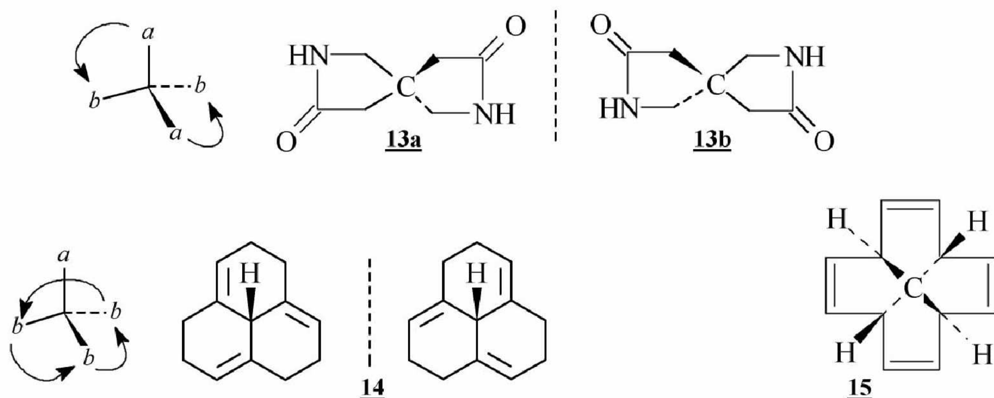
4) 金刚烷类　带 4 个不同取代基的金刚烷类化合物 12 的结构实际上是一种扩展的正四面体,手性中心是高度对称的金刚烷中心,它也有光学活性。



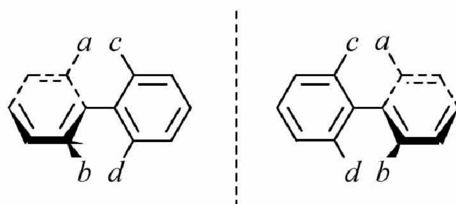
当 4 个基团分两对围绕一个轴排列在平面之外,而各对基团上的基团都不同时产生的手性为**轴手性**(axial chirality)。轴手性分子有以下几种。

Caabb 型分子中有一个 C_2 和两个对称面,故一般无手性。但若将 *a* 和 *b* 都用桥(→)连接起来,C_2 对称轴虽仍保留不变,但对称面已经不复存在,物像不叠合,中心碳原子不是不对称碳原子,但分子有轴手性,如 13。同样,*Caaab* 型分子有一个 C_3 和 3 个对称面,但用桥连接起来后,

整个分子就有手性，如 **14**。化合物 **15** 为 $Caaaa$ 型分子，但它的实物和镜像也是不重合的。



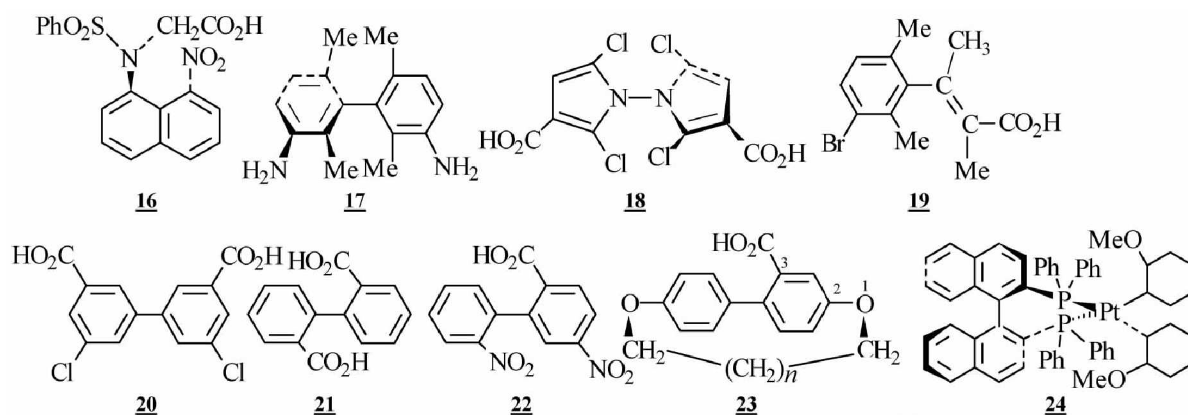
5）阻转异构体　苯在 202 nm 处有一个较强的 UV 吸收，联苯 UV 的最大吸收 λ_{max} 在 248 nm 处，这显示出由于联苯分子中两个苯环处在一个共轭体系中，使 λ_{max} 向长波方向移动。在联苯分子的邻位引入取代基则将影响到两个苯环的共平面性，UV 上表现出 λ_{max} 向短波区移动。如 2-甲基联苯 λ_{max} 为 236 nm，2，2′-二甲基联苯的 λ_{max} 为 224 nm。如果邻位基团足够大，以致两个苯基的自由旋转受到阻碍而使两个苯环不能处在同一平面上时，若又由于两个苯环上的取代基对于通过中心单键并垂直于苯环的平面来说都是不对称的话，这就使这个联苯衍生物具有非对称因素，而有可能拆分出光学异构体来。这种由 C—C 单键的旋转受到阻碍而造成的光学异构体被称为**阻转异构体**（atropisomer）[2]。联苯、丙二烯和亚烷基环烷醛等都有手性轴存在的可能。



阻转异构体可以被分离的半衰期 $t_{1/2}$ 至少在 1000 s 以上，阻转异构现象与温度环境有关。联苯衍生物的阻转异构与取代邻位氢原子的四个原子（团）的大小密切相关。一般情况下，当 2，2′-位上两个取代基和苯碳的距离之和超过 0.29 nm 时，就有可能在室温时拆分到它们的光学异构体。原子团的障碍次序是 $I > Br > CH_3 > Cl > NO_2 > CO_2H > NH_2 > OCH_3 > OH > F > H$，与这些原子团的大小次序一致，这表明取代基的大小是决定阻转异构体稳定性的主要因素。当取代基只是 F 和 OCH_3 等较小的基团时，在室温时仍不能妨碍它们自由旋转，当取代基至少有两个羧基或氨基再加两个非氢取代基时可以拆分出光学异构体来，但它们仍较易消旋。当至少有两个硝基取代再加上两个非氢取代基时可容易地将它们拆分开来。如果取代基足够大，即使在每个苯环的邻位上只有一个取代基时也能产生对映异构。2，2′-联苯二磺酸就是手性分子。萘的衍生物也有同样现象，*N*-苯磺酰-8-硝基萘甘氨酸 **16** 可拆分出旋光异构体，8-位无硝基取代时不能拆分，无对映异构现象。

联苯衍生物中的邻位取代基起到了破坏连续平面对称性和阻碍单键旋转的作用，破坏连续平面对称性的作用也可由其他位置的取代基来实现。**17**、**18** 和 **19** 中的 NH_2、CO_2H 和 Br 都各自起到了破坏除苯环平面外的对称因素的作用，而邻位甲基取代起到了阻碍旋转的作用。

这一阻碍旋转的作用是无法由其他位置的基团取代来产生的，如 **20**、**21**、**22** 这 3 个化合物均无光学异构体。

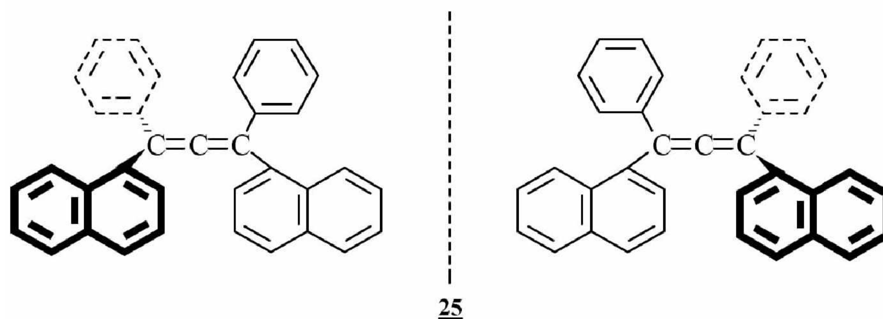


16 **17** **18** **19**
20 **21** **22** **23** **24**

21 中由于两个苯环仍可处于同一平面而无光学异构现象。**23** 中由于脂环太小($n\leqslant 6$)时，苯环不能自由旋转，苯环平面成为手性面，其形状犹如提篮，苯环为底，称为柄型化合物，分子有手性。

阻转异构体在金属有机化合物中也是经常可见的，如 **24**。

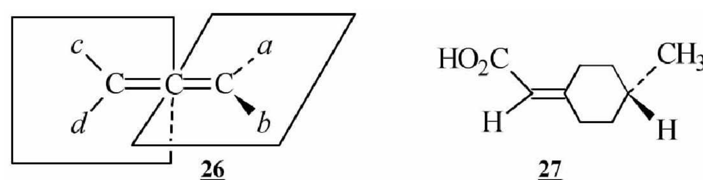
丙二烯类分子中，中间碳是 sp 杂化，两个相邻双键所在平面相互垂直，当两端碳原子分别被不同的基团取代时，该丙二烯衍生物就会产生光学异构体而有可能得到拆分。早在 1874 年，Van't Hoff 根据碳的正四面体结构就作出了这个科学论断，但直到 1935 年才从实验室中得到第一个旋光纯的丙二烯样品 **25**。



25

当丙二烯端基碳原子上的两个原子(团)相同，如 **26** 中的 $a=b$ 或 $c=d$ 时，分子内就会具有对称平面而不再出现光学异构体了。丁三烯衍生物与简单烯烃一样只会产生顺反异构现象。

从丙二烯又可扩展到取代螺环和有环外双键的化合物，它们的手性起因于两边的基团分别位于两个相互垂直的平面上，这两个非连续的平面都不能作为一个统一的平面将分子分为对映的两部分，如 **27**。

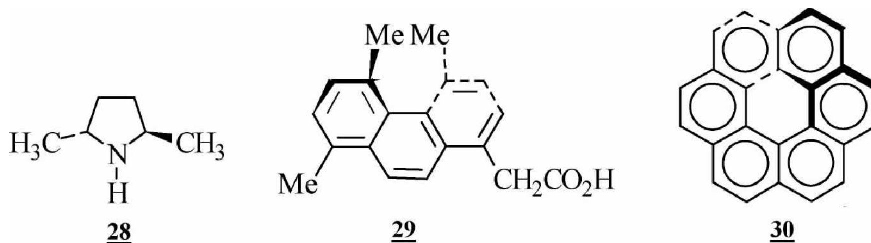


26 **27**

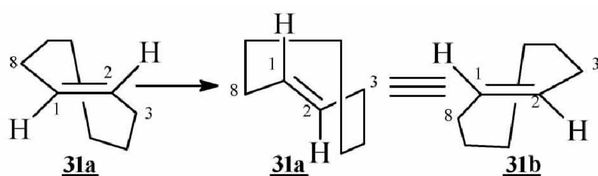
28 中含有二重旋转轴 C_2，但分子是手性的。带 C_2 对称性的手性分子在不对称合成中有很多应用。

螺旋状化合物又称**螺省**类化合物，分子的形状如同螺钉的钉子或盘旋扶梯，没有手性中心

和手性平面,但实物和镜像不能重合,具**螺旋手性**(helical chirality)。如,在菲环的C(4)和C(5)位上引入甲基时(**29**),两个甲基的体积已足够大以致它们的相互立体作用使其不能容纳在一个菲环平面内,一个甲基只能在另一个甲基的上面或下面,引起菲环扭曲,整个分子像螺钉中的一圈不再有对称平面,这是由于分子的扭曲而产生的手性。**云螺烯** **30** 也是这种类型的化合物,其比旋光度可达6200。蛋白质和核酸的螺旋结构也是生物大分子中手性体系的一种。命名时从旋转轴的上面观察,看到的螺旋是顺时针方向的定义为 P 构型,逆时针方向的定义为 M 构型。故 **29** 和 **30** 分别为 M 和 P 构型。

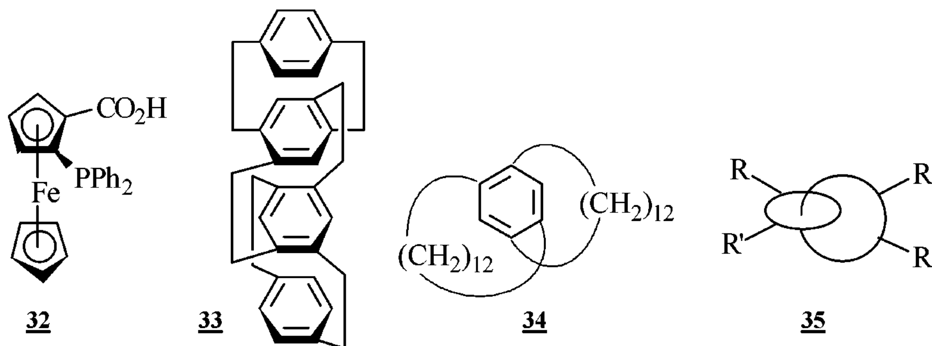


因对称平面失去对称作用而产生的手性为**平面手性**(planar chirality)。当反式烯烃上的饱和碳链较短,使其只能偏离烯烃平面时,反式烯烃也会有手性。**反式环辛烯** **31** 分子中既无对称面也无对称中心,碳链只能处于双键平面的上方或下方,这是一个有手性的分子,其构型在60℃下经7天仍无变化。手性面是双键碳及两个直接与双键相连的亚甲基碳和与双键碳相连的两个氢所在的平面。整个分子也相当于一只篮子,4个亚甲基组成的碳桥相当于篮子的提手。



31a 中的双键平面围绕C(8)—C(1)键和C(2)—C(3)键按顺时针方向旋转可得到 **31b**。旋转难易取决于环的大小,环较大时,此类旋转较易发生而产生外消旋。反式环辛烯对于这类热外消旋化作用是较为稳定的,室温时不能发生。

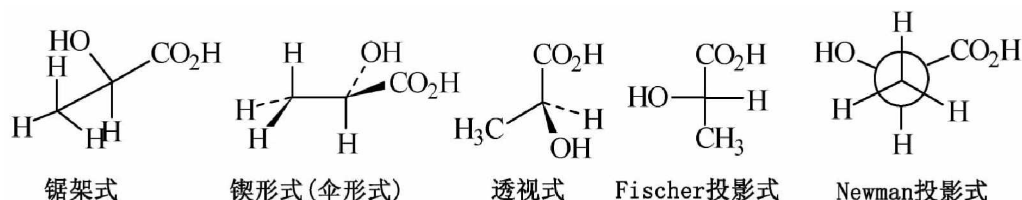
金属有机化合物 **32** 中的Fe与烯烃的配位可从烯烃平面的两侧进行,故也会产生手性。一些**索结类**和**环蕃类**化合物、带有一定取代苯的冠醚、**杯芳烃**等都能产生手性。它们都是有手性面的手性分子,如化合物 **33**、**34** 和 **35** 等。



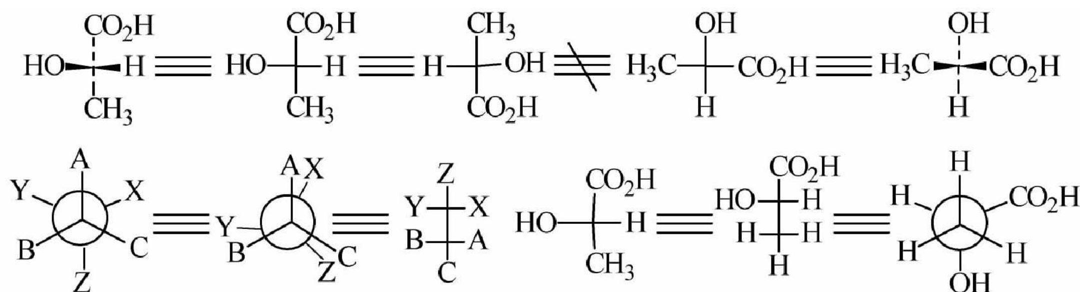
3.4 绝对构型、相对构型和旋光度

3.4.1 分子立体构型的表示方式

在一个二维的纸平面上表示一个三维分子，可以采用下列几个方式：



锯架式、**锲形式(伞形式)**都能较形象地表达出原子在空间的相互关系，然而它们书写不方便，应用较少。投影式是较为常用的一种表示方式，在 **Fischer** 投影式中虽然 4 个取代基的位向都用细实线表示，但规定了将主碳链上下放且伸向后面，上下两个基团等程度从纸面向后倾斜，横放的另两个基团是必定指向前面的，位于水平位置也与平面等程度倾斜。因此，它们在纸面上旋转 180°后表示出的构型尚无变化，但若旋转 90°或 270°时，它们代表的就不再是原物而成为对映体了(因为原来横放指向前面的官能团此时成为竖放而指向后面了，分子中原子的实际立体取向在这两种表示式中正好相反。)。透视式中，手性碳原子在纸平面上，以细实线与手性碳原子相连接的原子也在这个平面内，以虚线相连的原子在这个平面的后方，以楔形实线相连的原子在这个平面的前面。书写 **Newman 投影式**时，后面的碳原子用圆圈表示，前面的碳原子用点表示(即三条直线的交点，不必专门点上一个点)，不完全的线表示原子连在后面的碳原子上。可以看出，楔形式较为接近于所要表达的分子立体形象的真实状态，Newman 式最能确切地表达出两个直接相连的碳原子上的各个基团在空间所处的位向和关系。在表示只含有一个手性碳原子的化合物时，用 Fischer 投影式表示其立体结构得到较多应用。但 Fischer 投影式所描述的立体结构全是不稳定的重叠式构象。Fischer 式实际上是把 Newman 式的重叠形式加以“平板化”的表示方法。因此，旋转 Newman 投影式上的原子(团)成重叠形式再加以平板化即可得到 Fischer 投影式。



3.4.2 次序规则和构型的命名

1956 年，Ingold、Cahn 和 Prelog 等人提出了**次序规则**(sequence rules，CIP system)来解决因手性碳原子的存在而引起的两个对映异构体的命名问题。该规则定义：将手性碳原子上相连的四个原子按原子序数排列，当观察这个手性碳原子时，眼睛、手性碳原子和优先次序最

小的原子依次在同一条直线上，将元素周期表中原子序数最小的原子放在后面，另外三个基团离眼睛最近并位于同一平面上，按原子序数由大到小的方向排列，若是顺时针的则定义其构型为 R，若是逆时针的则定义其构型为 S。这就是**绝对构型**(absolute configuration)的命名[3]。

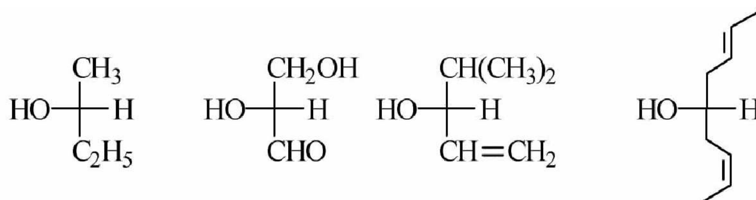
在决定取代原子(团)的优先次序时还有一些细则：

1) 如果和手性原子相连的两个基团的原子是相同的，则比较基团中的第二个原子。如 C_2H_5 要比 CH_3 优先。

2) 重键可以看作多次和同一原子的结合，如 CHO 看作是碳和氧的两次相连，所以 CHO 要比 CH_2OH 优先。

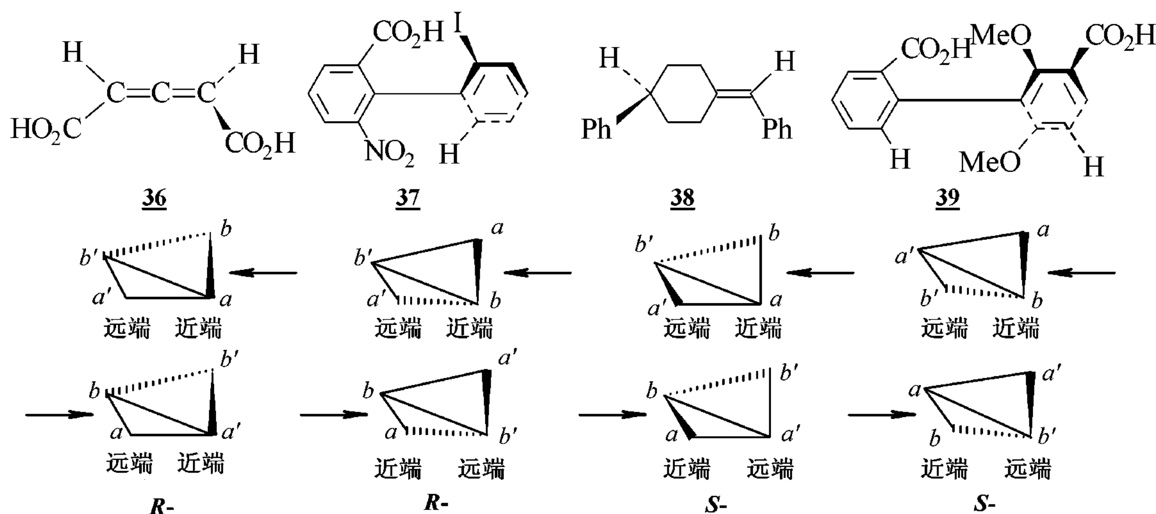
3) 同位素较重的原子和不饱和基团优先。如 D 比 H 优先，$CH{=}CH_2$ 比 $CH(CH_3)_2$ 优先。

4) 互为立体异构体时，顺式或 R 型比反式或 S 型优先。



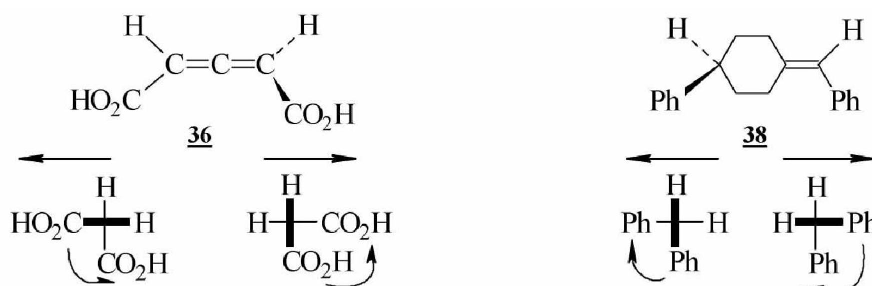
判别 R/S 时，保持 sp^3 碳的正四面体构型再来判别是关键，如上面 4 个化合物都是 R-构型。

对于没有手性碳原子的分子，如轴手性化合物，其绝对构型的判断方法为：从手性轴的方向看去，先看到的基团为**近端**(near)，后看到的基团为**远端**(far)，近端上的基团次序优先于远端。然后按优先次序，从近端的大基团开始，沿近端的高低 ($a > b$) 次序再到远端的大小基团 ($a' > b'$) 若 $a \to b \to a'$ 是按顺时针方向排列，称为 R 型；若为逆时针方向排列，则称为 S 型(有些文献加初头 a，即 aR/aS 来区别轴手性)。判别时无论从哪个方向看过去，结果都是一样的，这称之为**手性轴命名法**。如下面 4 个化合物中，**36**、**37** 是 R-构型，**38**、**39** 是 S-构型。同样处理，可命名**13a** 为 S—构型，**13b** 为 R—构型。

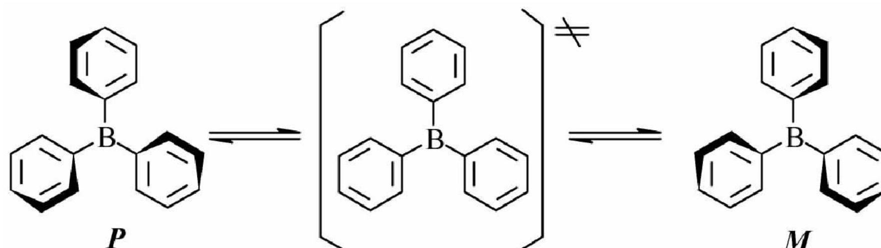


也有用 ***M***(minus)/***P***(plus)命名来区分这些轴手性化合物的。同样利用近端和远端的概念，从近端的优先基团到远端的优先基团若是逆时针方向排列的为 M 型，若是顺时针排列的则为 P 型。如此，**36** 和**37** 是 M 型，而**38** 和**39** 是 P 型，这称之为**螺旋命名法**。通常情况下 aR

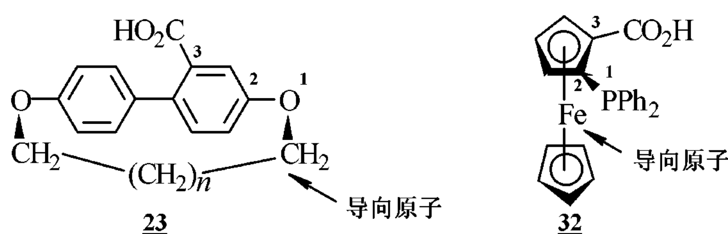
与 M 一致，aS 与 P 一致。这两类命名法也适于其他无手性中心的分子。



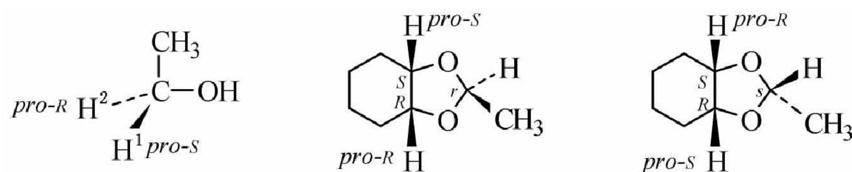
因立体拥挤，三苯基硼不是一个平面分子，3 个苯环有相同的偏转而成为右螺旋或左螺旋。常用的螺栓或螺丝都是右旋的，若三苯基硼也是如此排列，则命名为 P（右手螺旋）型，反之则为 M（左手螺旋）型。三苯基硼中围绕 C—B 键旋转，当两个环沿同一个方向旋转并与 B 原子和它相连碳原子所处平面成正交直角构象后，其中一个环再向相反的方向旋转就产生了另一个新的立体异构体了。此类阻转异构体又称**分子螺旋桨**。



面手性化合物命名时，选取一个连接在手性平面上顺序优先的原子为导向原子，由其往下看手性面。与导向原子相连的为第一优先原子(1)，与第一优先原子相连的为第二优先原子(2)，再接下来为第三优先原子(3)。以 1→2→3 为顺时针取向的命名为 Rp 构型，逆时针取向的则为 Sp 构型(p 表示平面手性)。故化合物**23** 和**32** 各为 Rp 和 Sp 构型。



C$abcc$ 分子中的两个相同的 c 原子也可根据其所在位置定义为**前 *R***（*pro*-R）或**前 *S***（*pro*-S）。根据次序规则，如果某一个 c 的优先次序大于或认为它大于另一个 c，就可定出它们的前构型了。乙醇分子亚甲基中有 H^1 和 H^2，如认为 H^1 优先于 H^2，则构型为 S，H^1 被定义为 *pro*-S，H^2 被定义为 *pro*-R；反之，若认为 H^2 优先于 H^1，则构型为 R，H^2 被定义为 *pro*-R，而 H^1 仍为 *pro*-S。



3.4.3 旋光度、旋光方向和构型

极化率的各向异性使右旋或左旋偏振光通过手性分子时的传播速率不同而在旋光仪上表现出旋光性。旋光方向可用“+”或“−”表示。“+”为右旋，“−”为左旋(以前也曾用拉丁字母 d 表示右旋，l 表示左旋，现已不复使用这两个字母来表示旋光方向了。)，它们只表示旋光性物质对平面偏振光的旋光方向而无其他意义。手性分子必定产生旋光性，但也有少数手性分子并无旋光活性，有些手性分子在某些波长的光段也无旋光活性。但有旋光性的分子必定是手性分子。一个分子的旋光度用**比旋光度**$[\alpha]$(specific rotation)表示，它和旋光仪中读到的**旋光度** α 有下列关系：

$$[\alpha]=\frac{\alpha}{l\cdot c}$$

l 是盛液管长度，用分米 dm 表示；c 是溶液的浓度，通常用每毫升所含物质的克数表示(也有以 100 毫升甚至升为单位的)。测量纯粹的液体样品时，需以所得旋光值除以样品的相对密度。比旋光测定时，化合物的性质、浓度或密度，光通过路径的长度、温度、溶剂及波长(常用钠光灯的 D 线，λ 为 589 nm)等都有影响，因此人们用比旋光度而不是实际上在某条件下所测得的旋光度来表示。

只有在测试条件完全相同的情况下，才能用比旋光值来判断两个化合物是否为同一物。同一个样品在不同条件下测得的旋光值和旋光方向都可能会有差异。如，α-氨基丁二酸在水中 20℃时测得$[\alpha]_D$ 为+4.36°，而在 90℃时测得成了−1.86°，在 75℃时无旋光现象出现。由于所用波长、溶剂和浓度的不同引起旋光性质产生差异的例子还是不少见的。

旋光度与偏振光束所遇到的分子数量有关。若两个物种有相同的旋转偏振光的能力，则相对分子质量较小的物种在每单位质量上有较多的分子数而会有较大的比旋光值。为此，人们又提出了**摩尔旋光**($[\phi]$，molar rotation，有些文献用$[M]$表示])这一概念，即比旋光度与相对分子质量的乘积再除以 100 所得的值：

$$[\phi]=\frac{[\alpha]\cdot M\mathrm{w}}{100}=\frac{\alpha\cdot M\mathrm{w}}{l(\mathrm{dm})\cdot c(\mathrm{mol/100mL})}$$

在旋光仪上测不出旋光度的样品可能是外消旋体、内消旋体或是没有手性的分子，也可能样品的浓度很小或样品的旋光度太小或所用光波长不匹配而难以测出。

ee*(enantiomeric excess)值**是对映体过量百分数的意思，它表示一个对映体超过另一个对映体的百分数。**非对映异构体过量**则用 ***de 表示[4]。

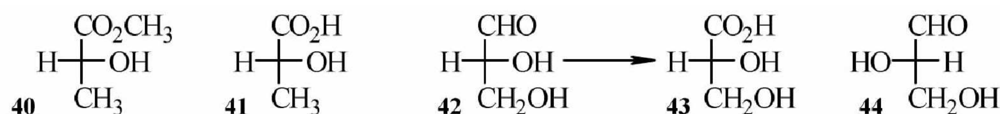
$$ee\%=R\%-S\%$$

只有单一对映体成分的样品被称为**对映纯的**(enantiomerically pure 简称 enatiopure)。

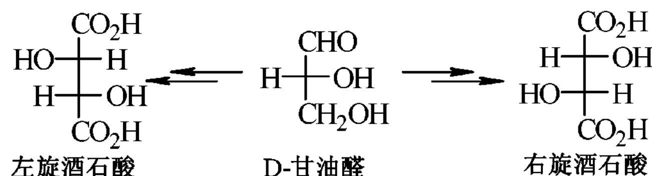
文献上也有以**旋光纯度(*OP*，**optical purity)表示样品光学纯度的，它以实测得的比旋光度和已知的最大比旋光度的比值表示。对绝大多数化合物而言，比旋光度和浓度之间呈线性关系，故 *OP* 和 *ee* 的意义相同。但对缔合作用较强的样品，二者并不一致。如，纯的(+)-α-甲基-α-乙基丁二酸的比旋光度为+4.4°，但由 75%的右旋体和 25%的左旋体组成的比旋光度在同样条件下测得只有+1.6°。当样品能形成较强的分子间氢键时，要特别注意浓度的影响及溶质溶剂的相互作用造成的旋光度和浓度偏离线性关系的结果。

另一方面，当样品的旋光度极小或难以得知纯对映体的旋光度时，*OP* 值的误差会很大或难以算出。故 *OP* 值的运用是有一定缺陷的。而通过带手性固定相的气相色谱或液相色谱分析洗脱峰相对面积大小是可以算出 *ee* 值的。故 *ee* 值是目前最通用的确定样品对映异构体纯度的数值。

同系列中的旋光度通常是朝一个方向逐渐改变的。如果有足够数量的同系物的旋光数据已经建立，则某个缺失的同系物的旋光数据也可能通过外推得知。在类似于甾体这样的刚性体系中，某个官能团或基团对母体分子的旋光影响在同系列中也是相同的。与此相似，在生物化学中也能看到类似现象。某种酶通常只与一系列相似化合物中的某一种构型有反应。如，某种酶只进攻某类氨基酸的 L-型，则某未知的也能与该酶反应的同类氨基酸也可被认定为是 L-型的了。但在绝大多数场合下，从旋光仪上观察到的旋光方向并不能提供有关未知样品构型的信息。旋光方向相同的各种化合物的构型可能是相同的，也可能是不相同的。如化合物 **40** 是左旋的，$[\alpha]=-2.26°$，而 **41** 是右旋的，$[\alpha]=+14.50°$。长期以来手性分子绝对构型的测定一直是个难题。从化学反应的角度来看，构型上(不是旋光方向上)的联系才是本质的联系。人们想到可先人为地选出一个标准作为指定构型，然后可以通过过程已知的反应将有关的化合物进行关联。Fischer 等人选择(+)-甘油醛 **42** 作为构型的标准，把右旋的甘油醛投影式定为氧化态较高的 CHO 在上，CH_2OH 在下，H 在左，OH 在右，以 **D** 命名之。上下碳链不变，定义 OH 在左，H 在右的为 **L**，假定应如 **44** 所示。



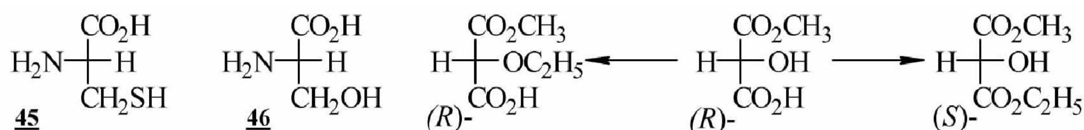
一个光活性化合物反应时，只要手性原子上的键不断裂，相对空间构型就能保持不变。如(−)-甘油酸 **43** 可以从(+)-甘油醛氧化得到，所以(−)-甘油酸的构型和(+)-甘油醛相同，可被认定为(D)-型，尽管这两个化合物的旋光方向相反。由于这样得出的构型都是通过人为规定的 D 或 L 相关联而得出的，因此也叫**相对构型**(relative configuration)。同样，构型 L/D 和旋光方向+/−也是两个不同的概念，也无必然联系。某化合物的相对构型是 D，其旋光方向是右旋还是左旋必须通过实验测量。相对构型方法的最大优点是能对大量天然产物作出系统的相关联的立体化学描述，但局限性也很明显。不少天然产物是不易和甘油醛关联起来的，对主链的取向选取有时也会产生歧义。如，从 D-甘油醛出发，从醛基一端或羟基一端延伸反应，得到的两种对映异构酒石酸都可与 D-型相关。



1951 年，Bijvoet 应用 X 衍射方法发现 Fischer 任意指定(+)-甘油醛的官能团的相对空间关系恰好就是它所表达出来的相对构型。也就是说，当初任意指定的 D-(+)-甘油醛的相对构型正好和它的实际绝对构型完全一致。这样，许多其他通过与甘油醛相关而确定的化合物构型也基本可以被肯定为与所指定的空间构型是一致的了。

由于历史的原因，D/L 法目前仍广泛地应用于糖化学和 α-氨基酸的命名中，在 α-氨基酸

中将 CO_2H 放在上面，其他基团放在下面，H 在右，NH_2 在左的为 L，所有从蛋白质水解得到的手性氨基酸的 α-碳构型都是 L 型。同样要注意，D/L 的命名和 *R*/*S* 规则之间也无必然关系。*R*/*S* 构型相同的不同分子旋光性方向也不一定相同，相对构型相同的两个化合物的绝对构型也不一定都是同样的 *R* 或 *S*。如，L-半胱氨酸 **45** 是 *R*-构型，而 L-丝氨酸 **46** 是 *S*-构型。从 *R*-构型的 α-羟基丙二酸甲酯出发，相对构型并未变化，但不同的各种产物却既可能仍保留 *R*-构型，也可能成为 *S*-构型。



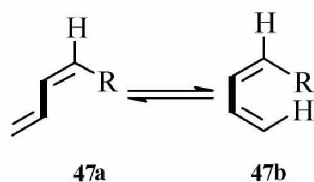
相对构型也有用丝氨酸为标准的，**46** 定义为 L-型，左旋体，其对映右旋体为 D-型。为区别所用相对构型测定的标准参考物，加脚注下标 s 表示是用丝氨酸为相对构型参考物的。

结构和旋光方向之间的关系，是一个 100 多年来未能解决的问题，这虽有点遗憾，但也是非常令人感兴趣的一个难题。

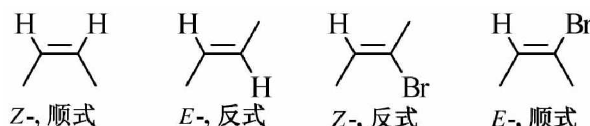
3.5 几组立体化学名词

有机化学中还有几组与立体结构有关的名词和意义分别如下：

1) *cis*/*trans* 除双键有 *cis*/*trans* 异构外，在两个烯键之间的单键 $C(sp^2)—C(sp^2)$ 也有 *s-cis* **47a** 和 *s-trans* **47b** 之分，在 Diels-Alder 环加成反应中，只有 *s-cis* 构型的二烯**47b** 才是可以发生反应的。



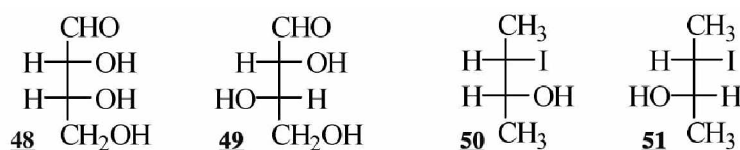
2) *E*/*Z* 双键顺反异构体之间的物理化学性质各不相等，但它不呈现光学活性。按照 *R*/*S* 优先规则可以将顺反异构体命名为 *E*-(反式)和 *Z*-(顺式)。虽然也有用词头顺或反的，当两个相同基团在同侧的为顺式，但顺/反和 *E*/*Z* 在许多情况下会不一致，所以应该用统一的 *E*/*Z* 来命名烯烃的顺反异构。



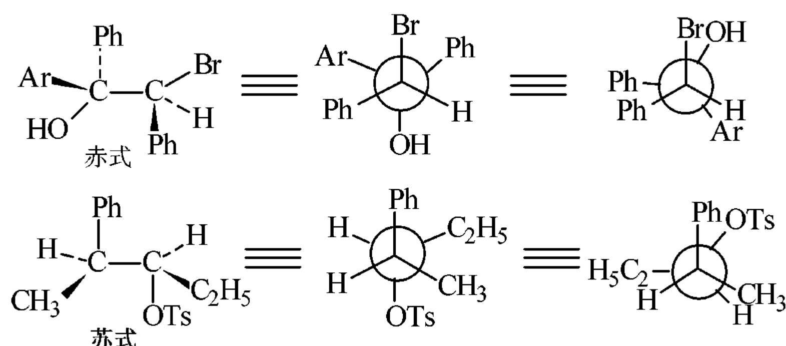
一般而言，顺式异构体的偶极矩较大，在惰性溶剂中的溶解度也较大，熔点低，化学性质也较活泼，但也常有例外，这与取代基的性质有关。如 1,2-二卤乙烯除二碘化物外都是顺式异构体更稳定一些。实际上除了体积因素产生的斥力外，基团之间的电子因素和范氏力也有影响。许多情况下，在光或热作用下单一异构体会转化而成为顺反异构体的混合物。

3) 苏式/赤式 含有两个相邻手性碳原子的化合物常用苏式/赤式命名。**赤式**(erythro)、**苏**

式(threo)的命名来源于**赤藓糖** **48** 和**苏阿糖** **49**。按照次序规则,人们把两个手性碳原子上较优原子(团)在同一侧的称为赤式(**50**),在异侧的称为苏式(**51**)。二者是非对映异构体关系。

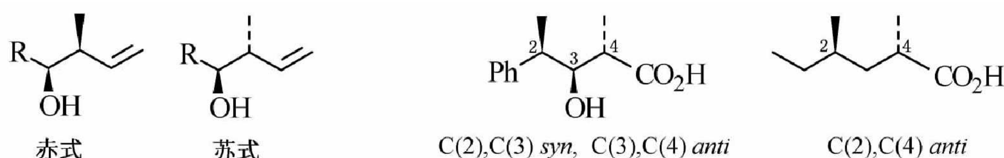


另一种习惯的方法是令分子中两个相邻不对称碳原子上参与反应的官能团彼此重叠,其余两组原子(团)若相同(似)-相同(的)重叠者为赤式,反之为苏式。

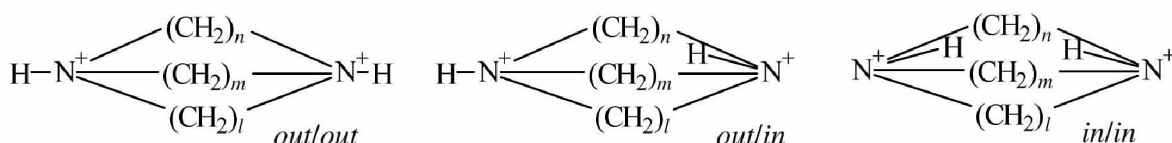


4) *syn*/*anti*　当两个手性碳原子上只有一个基团是相同的情况下,苏式/赤式的命名规则带有一定的随意性而缺少严格的定义。因此,有人提出,对 R—*CabCac*—R′而言,取代基 *b* 和 *c* 在伸展的曲折链同面的为赤式,异面的为苏式。也有人提出用**顺型**(*syn*)/**反型**(*anti*)这两个专用术语代替苏式/赤式,定义 *b* 和 *c* 两个基团在伸展的锯齿曲折链上指向同面的为顺型,异面的为反型[5]。顺型/反型的描述并不限于相邻位置。

顺型/反型这两个词也常用来描述反应机理中的立体化学过程。

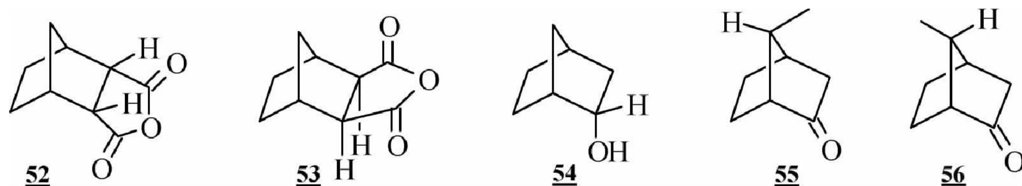


5) *out*/*in*　某些三环二铵盐,氮原子位于桥头时,N—H 键可在分子空腔的内部或外部而产生三种类型的立体异构。即 *out*/*out*(外向/外向)、*out*/*in*(外向/内向)和 *in*/*in*(内向/内向)[6]。

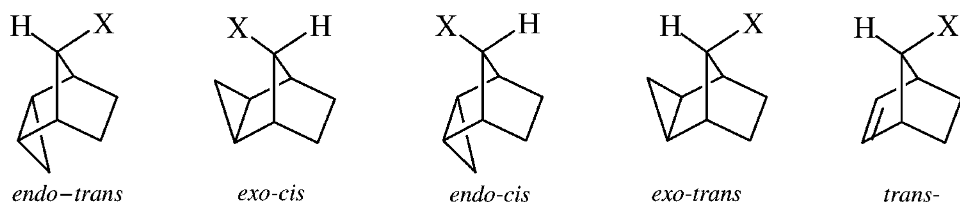


6) *endo*/*exo*　多环桥化合物常用**内型**(*endo*-)/**外型**(*exo*-)来表示取代基之间的立体化学关系。首先要选择好主桥,主桥按下列先后原则来选择:含杂原子;含较少的原子;饱和的桥;取代基较少或取代基按优先次序规则较小。**52** 和 **53** 这两个化合物中,—CH_2—的主桥和两个 H 在环的同一面,或者说不在主桥上的取代基(此处为酸酐)与所参照比较的桥平面(此处为主桥平面)不在同一侧的称为内型,如 **52**;反之为外型,如 **53**。

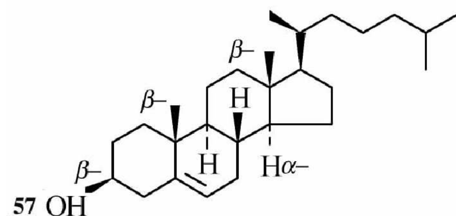
另一种解释为内型是表示取代基接近于两个未取代的桥中较长的桥，如内-降冰片 54 ；外型则表示取代基接近于两个未取代的桥中较短的桥。如果两个桥中的一个桥含有官能团，则内型指该取代基接近于官能团，外型指二者距离相对远一点，如内-7-甲基-2-降樟脑 55 及其外型异构体 56。



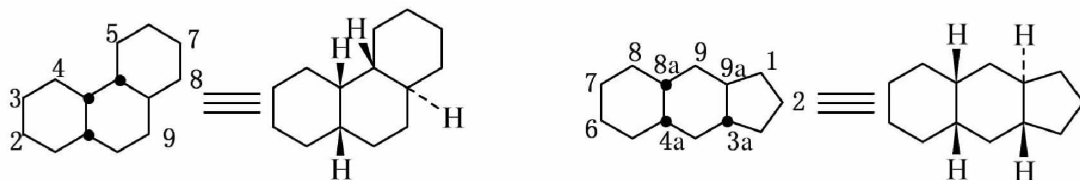
以下几个化合物中还有取代基之间的空间关系要给出。



7) α/β　α/β 被用来描述十氢化萘的相对构型，α 表示取代基与相近的环稠合处的氢位于异侧，β 表示取代基与之处于同侧。甾体环上的取代基的立体构型也常用 α-/β-表示其向位，β-指位于面的上方，与角甲基同侧，如甾醇 57。α-指位于平面的下方，与角甲基异侧，与甾醇羟基异面。



8) *cisoid*/*transoid*　稠环的桥头原子数多于一对时，表示方法在紧随顺、反和半字线之后标出桥头原子的位次，而两对桥头之间的立体关系由相距最近距离的原子之间的立体关系来确定，即两原子之间连接的原子数最少的来决定。若原子连接数相同则由原子序数较小的两个原子间的立体关系来定义。用**顺向**(*cisoid*)和**反向**(*transoid*)描述，两个相邻环与两个外围环的中间环的连接，其后也加半字线，必要时也在其后标出桥头原子的位次。



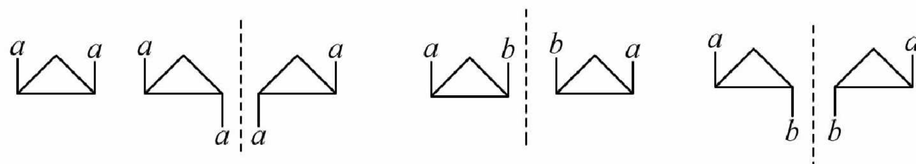
9) *Ent*/*Epi*　许多天然产物有不少立体中心，故它们的立体化学十分复杂，有许多可能的立体异构体。其某一个对映异构体可在名字前加前缀 *Ent*-来特指。同样，众多的立体异构体中只有一个立体中心上的配体发生交换后得到的立体异构体可加前缀 *Epi*-来特指。

10) 同手性/异手性　在单个立体中心上有相同手性取向的化合物是**同手性**(homochiral)的，同手性分子的结构是不一样的，但在手性取向上是相同的。如 L-丙氨酸和 L-赖氨

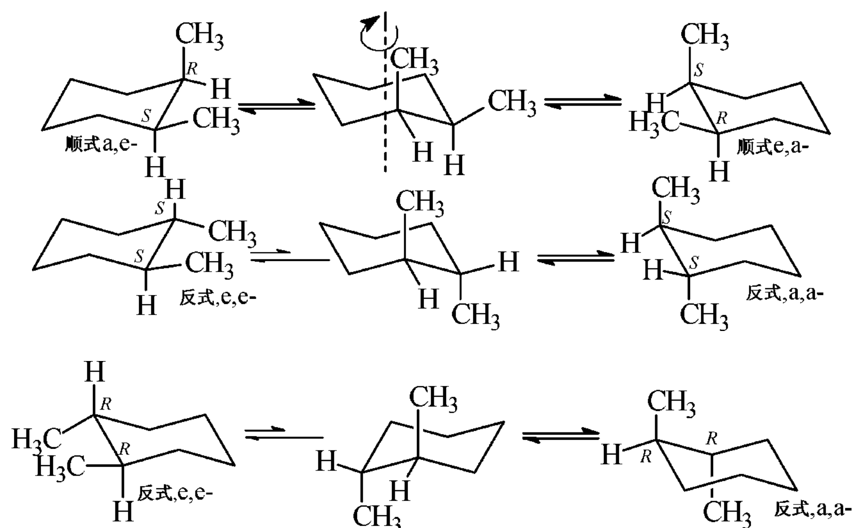
酸是同手性的，R-2-丁醇和 R-2-溴烷也是同手性的。反之，在单个立体中心上有相反手性取向的化合物是**异手性**(heterochiral)的。同手性和异手性与相对构型相关。

3.6 环烷烃的手性

由于环的存在，限制了小环和普环、中环中 C—C 单键的自由转动。因此，当环上的氢原子被其他原子(团)取代时会出现立体异构现象。一元取代环丙烷是无旋光性的；在两个碳上有不同的取代基时，则会产生顺反异构和光学异构现象；两个取代基相同时，则只有顺反异构体，一对对映体和一个内消旋体。

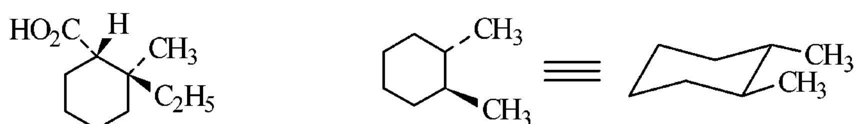


取代的环丁烷或环戊烷的立体化学情况与环丙烷相似。同样分析可以看出，两个相同取代基的 1,3-顺式环己烷是有对称面的。反式异构体则可拆分出一对对映体，1，4-二取代环己烷则只有顺反异构体而无光学异构体。



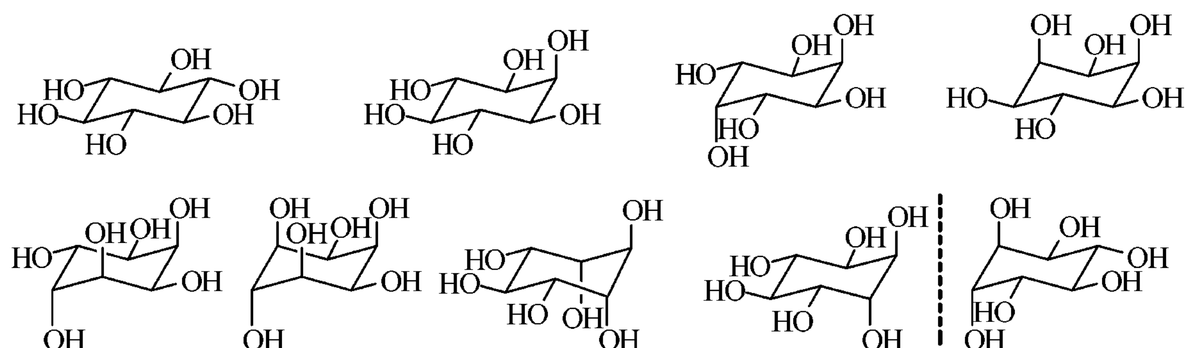
命名环状化合物时用词头顺-或反-，而不用 Z/E 法。当带有多个不同取代基时，可选定一个取代基为参考基，它在环中占有最小位次，以 r 表明并使与 r-取代基顺位的取代基为较小位次。

环还可以用平面投影式表示。从环平面向上伸的取代基团用楔形线相连，向下的原子(团)用虚线相连，粗的一端表示离观察者较近。



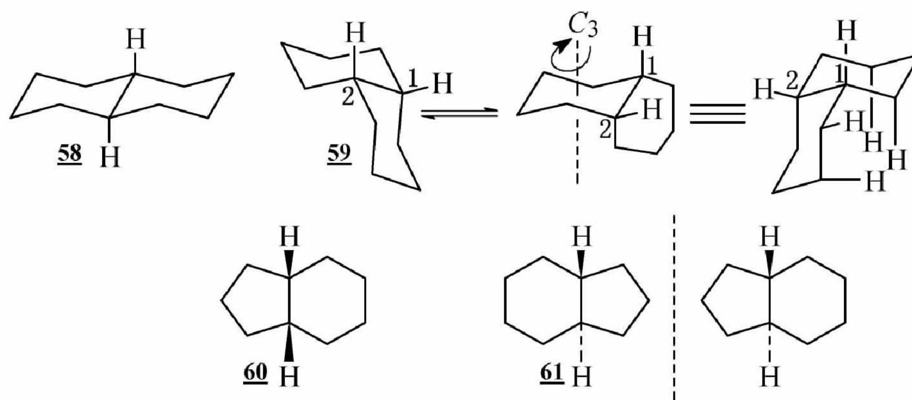
r-2-顺-甲基-2-乙基环己基甲酸

六羟基环己烷又称**肌醇**(cyclitol)，有 8 个非对映异构体，其中只有一个是有手性的。

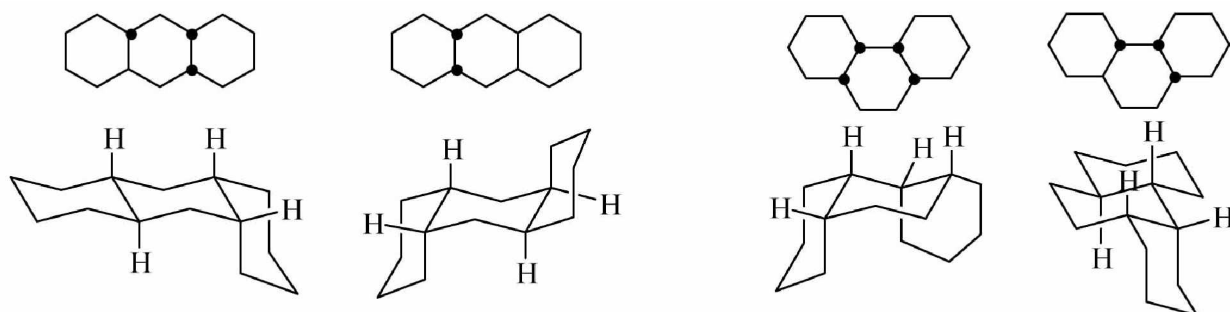


在稠环体系中，当两个环1，2-并联时会产生顺反异构体，当环太小时，反式并联是难以实现的。十氢萘中，反式异构体两个环的环己烷体系通过两个e键、e键而成 **58**，顺式异构体是通过两个e键、a键稠合成 **59**，前者不能发生环己烷中椅式构象的相互反转，分子是刚性的，环之间不能转变为a键、a键稠合。但顺式异构体可以发生 ea ⇆ ae 的转换而成为不能相互重叠的对映体关系的两个构象。顺式异构体中两个并联碳上的氢相对较为靠近，有非键张力，因此不如反式稳定。

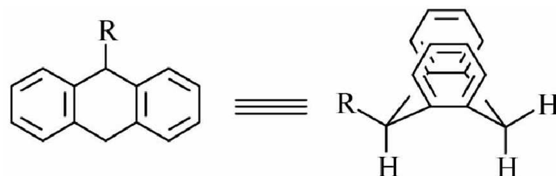
当两个不同的环并联时，如二氢化茚的顺式异构体 **60** 是内消旋的，反式异构体 **61** 则有对映体存在，是外消旋的。



三个环己烷并联后可以形成菲烷和蒽烷，由于环之间顺反立体关系的存在，能形成多种异构体。虽然各个环己烷部分仍以取椅式构象稳定，但某些异构体由于几何原因，其中的环己烷也可能取船式或其他构象式。在给出它们稳定的构象结构式时，可以先画出中间环的椅式构象，然后再根据环顺反并联的关系，给出越多的椅式构象越好。



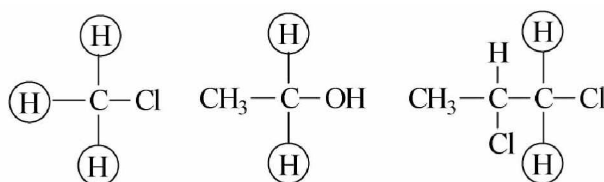
对 9,10-二氢蒽的构象分析表明,这并不是一个平面分子,9-取代基主要处于假直立位。



3.7 同位和异位

立体化学的分析还可以用**同位**(homotopic)/**异位**(heterotopic)的概念来理解[7]。相同的原子(团)处于不同的环境状态下时称为异位。异位可分构造异位和立体异位两种。

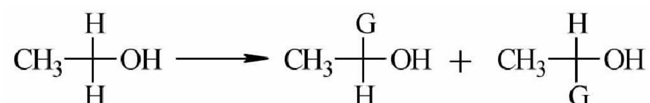
对分子中其他的原子(团)有相同构造关系的原子(团)是**构造等价**的。如下列氯甲烷、乙醇和 1,2-二氯丙烷分子中画圈的几个氢原子都是构造等价的。



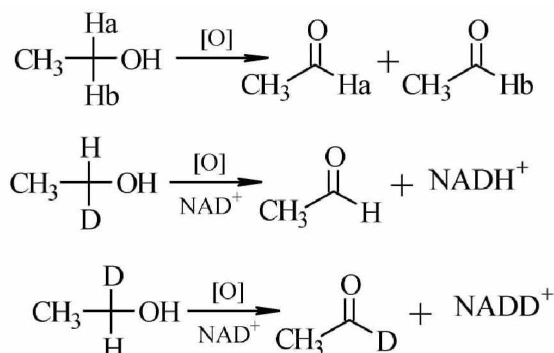
构造不等价的原子(团)有不同的化学性质,因此它们亦被认为是**化学不等价**的。构造不等价是化学不等价的充分条件但非必要条件,某些构造等价的原子(团)也可以是化学不等价的,通过假设的取代试验对此作出分析后可以发现有下列三种情况。

1) 在氯甲烷分子中用一个其他的原子(团)取代三个构造等价的氢原子中的任意一个后生成的三个取代产物都是等同的,这类构造等价的原子(团)被认为是同位的。同位原子(团)在化学上也是等价的,而且在任何情况下都是等同的而无法区分,在 NMR 谱上也是完全等价的。二氯甲烷 CH_2Cl_2 中的两个氢原子和两个氯原子都各是同位的,通过简单转动操作就可以使同位的原子(团)互换位置。同位的原子不一定非在同一碳原子上,如反-1, 2-二甲基-1, 2-二溴环丙烷上的两个质子也是同位的。

2) 用一个其他原子(团,G)取代乙醇亚甲基上的一个构造等价的氢原子后得到的两个取代产物并不等同,它们之间是对映异构的关系。这类构造等价的原子(团)不是同位的,它们被称为**对映异位**(enantiotopic)的。对映异位的质子通过转动操作以外的操作可以互换,顺-2,3-二溴环氧乙烷上的两个质子也是对映异位的,它们都有对称平面。

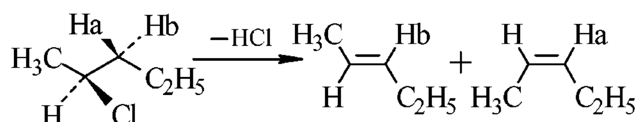


对映异位的原子(团)在非手性条件下是化学等价的,在非手性溶剂下测得的 NMR 谱完全相同,但是在手性环境下是化学不等价的。如,一般情况下的乙醇被氧化为乙醛时,亚甲基上的两个氢被氧化去除的反应速率是一样的,没有选择性和化学反应性的差别。但是,酶催化的乙醇氧化反应中这两个对映异位的氢原子是不一样的,只有一个位向上的氢能被氧化除去而另一个得以保留在产物醛的分子中。

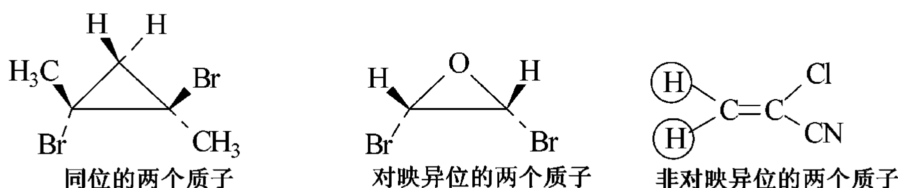


对映异位的原子也就是前手性原子。

3) 在手性的 2-氯戊烷分子中用一个其他的原子(团)取代构造等价的亚甲基 Ha 和 Hb 中的一个氢原子后得到的两个取代物呈非对映异构关系,这类构造等价的原子(团)是**非对映异位**的(diastereotopic)。非对映异位的原子(团)在任何情况下都是化学不等价的,它们也不能通过任何对称操作互换位置。如手性的 2-氯戊烷发生反式消除 HCl 反应后得到的两个烯烃产物的数量并不相同,因为这两个非对映异位的氢 Ha 和 Hb 被移去的反应速率并不相等。它们在核磁共振谱上也有不同的化学位移并且相互之间有偶合的现象出现。



因此,当两个构造等价的原子(团)所在的碳原子接在一个手性碳原子上时会成为非对映异位的基团。另一种情况是在一个双键碳原子上的两个构造等价的原子(团),若另一个双键碳原子上连有两个不同的取代基时,这两个构造等价的原子(团)也是非对映异位的关系,如 α-氯代丙烯腈上的两个氢原子。



同位的两个质子　　对映异位的两个质子　　非对映异位的两个质子

简单小结一下,可以得出以下要点:

① 构造不等价即是化学不等价的,构造等价的不一定是化学等价的;

② 同位的原子(团)在所有情况下都是化学等价的,它们也不能被手性试剂所识别;

③ 对映异位的原子(团)对手性试剂或在手性环境下是化学不等价的,但对非手性试剂或在非手性环境下是化学等价的;

④ 非对映异位的原子(团)在所有情况下都是化学不等价的。它们能被手性的或非手性的试剂所识别。

双键平面也可以用同位/异位的概念来分析,以羰基化合物为例。

1) 对甲醛或丙酮之类分子而言,无论 Nu^- 从哪一面去进攻,得到的产物都是一样的,这样的(羰基)平面被称为**等位面或同位面**(equivalent 或 homotopic face)。

2）对乙醛或不对称的酮 <u>**62**</u> 而言，Nu^- 从一面进攻得到的产物是其从另一面进攻后得到的产物的对映异构体。这样的(羰基)平面被称为**对映异位面**(enatiotopic face)。Nu^- 若是非手性的，产物将是外消旋体。手性 Nu^- 反应后得到的不是等量的非对映异构体的混合物。

3）对 <u>**63**</u> 而言，羰基平面显然是不等价的，它们被称为**非对映异位面**(diastereotopic face)。Nu^- 反应后总是得到不等量的非对映异构体的混合物。

利用次序规则，也可对(非)对映异位面加以命名。如 <u>**64**</u> 中三个基团按次序规则 X＞Y＞Z 以顺时针方向排列，则这个面称为 ***re***(拉丁语 rectus)-面。反之，从另一面看过来，X→Y→Z 以逆时针方向排列，则这个面称为 ***si***(拉丁语 sinister)-面。

3.8 外消旋体、内消旋体和非对映异构体

分子中的不对称碳原子越多，光学异构体的数目也越多，许多情况下，含有 n 个手性原子的化合物就可以有 2^n 个光学异构体，如 2-氯-3-羟基丁二酸有 4 个光学异构体(<u>**65**</u>～<u>**68**</u>)。

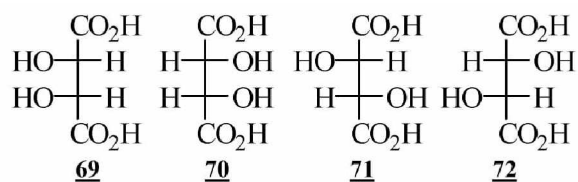
<u>**65**</u> 和 <u>**66**</u>、<u>**67**</u> 和 <u>**68**</u> 互为对映体关系，对映体之间的熔点和沸点及在非手性溶剂中的溶解度

都相同，但在手性环境中，对映体的性质并不相同，如对偏振光的旋转方向不同，在手性溶剂中的溶解度也不同，与手性物质的反应速率不一样；在手性催化剂存在下对映体之间与非手性试剂的反应速率也不一样。如 **65** 和 **66** 的溶点都是 173 ℃，但 **65** 是左旋的，**66** 是右旋的，虽然它们的旋光度相等，都是 $[\alpha]_D = 31.3°$(EtOAc)。同样，**67** 和 **68** 的熔点也相同，都是 167 ℃，旋光度相等 $[\alpha]_D = 9.4°$(H_2O)，但 **67** 是右旋的，**68** 是左旋的。两个等量对映异构体混合后就组成了**外消旋体**(racemate)，外消旋体的旋光活性消失了，它的晶体结构和纯的对映体不同，故溶解度、熔点、相对密度等物理性质都不相同，如 **65** 和 **66** 的外消旋体的熔点是 146 ℃，**67** 和 **68** 的外消旋体的熔点是 153 ℃。外消旋体可在此分子名称的前面加(±)-、*dl*-或 *rac*-表示。

在气态和稀溶液条件下，外消旋体的性质在非手性环境下和对映体相差很小，但在固态条件下，根据对映体分子间晶格力的相互作用不同而又有明显差别。当同种对映体分子之间有更大的亲和力时，每个晶体都由同性分子组成，形成两种对映体晶体组成为 1∶1 的**外消旋混合物**。当对映体之间的亲和力大于同种分子之间的亲和力时，两个对映体以 1∶1 形成具晶胞水平的晶体，即形成所谓的**外消旋化合物**。此类外消旋体又称**真外消旋体**或简称为外消旋体，也是最常见的外消旋形式。有时温度对外消旋体是形成混合物还是化合物有很大的影响。也有些手性化合物的对映体之间晶格能量基本一样，同种和异种对映体之间的亲和力相差很小，1∶1 化学计量的两种对映体无序地存在于固相中，外消旋体相当于**固体溶液**，其熔点也和纯的对映体相同。此类外消旋体亦称为**假外消旋体**(pseudoracemate)，相对较少见到。外消旋体在不同条件下可以多种晶体形式存在，也能互变和转化。

有旋光活性的化合物在物理或化学条件作用下失去旋光性成为两个对映的平衡混合物的过程称为**外消旋化**(racemization)。外消旋化过程中，手性碳原子上的两个基团互换位置，由 *R*-变为 *S*-，或由 *S*-变为 *R*-，光活性化合物中有一半在手性碳原子上发生两个基团互换就得到各一半的 *R*-和 *S*-构型的化合物，此时即形成了外消旋物。因此，外消旋化必定伴随着键的断裂和再形成。热、光和酸、碱等条件都可能引发外消旋化作用。

酒石酸分子中也有 2 个手性碳原子，也有 4 个可能的光学异构体 **69**～**72**。**69** 和 **70** 不过是表观上有所不同，它们是同一分子，相互可以重叠，分子中有一个对称面或对称中心，故是无手性的分子，当然也没有旋光性。像这种有手性碳原子而又不是手性的分子称为**内消旋体**(mesomer)。**71** 和 **72** 是一对对映异构体。**69**(**70**)与 **71** 或 **72** 互为**非对映异构体**(diastereomer)关系，它们的分子中有部分重叠而部分是对映关系，**65** 或 **66** 与 **67** 或 **68** 的关系也是这样。非对映异构体之间的物理性质和化学性质各不相同。在有多个立体中心的非对映异构体中只有一个立体中心不同的称为**差向异构体**(epimer)。

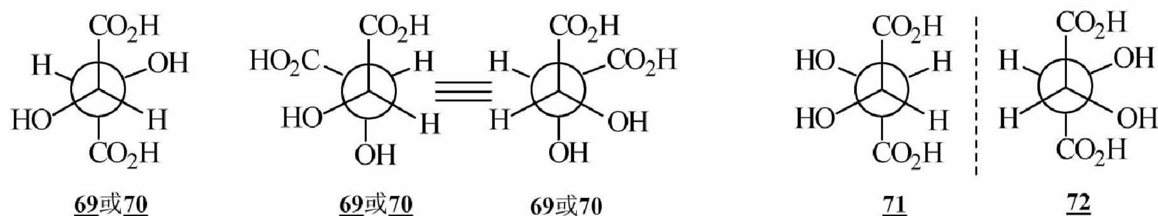


内消旋体和外消旋体都无旋光活性，但本质上是不相同的，前者是一个单一的分子，后者是两个互为对映体的手性分子的混合物。所以外消旋体是有可能拆分开的，而内消旋体是不可能拆分的。

前面所讨论的分子的手性都建立在分子是刚性的有固定形状基础上的。实际上分子是在

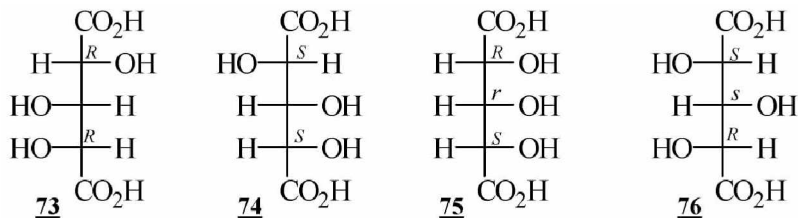
不断运动的，在绝大部分场合，这不会对我们的分析产生歧义，因为分子的热运动不会改变构型。构象的翻转速率和相互转化的速率都极快，若从孤立的某一个固定的构象看，则乙烷分子也有手性了。内消旋酒石酸分子的重叠式构象中才存在对称平面，这是一个不稳定的构象，其他构象将失去对称平面，也没有对称中心，似乎应该有手性。但是必须看到，另一个等量的构象对映体肯定也是成对出现的，在平衡混合物中的组成完全相等。这些成对的有手性的构象异构体分子对偏振光的影响正好相互抵消，故它们是反映不出旋光活性的。

只要分子的任何一种构象有对称面或对称中心，则任何一种有手性的构象都会成对出现，如**69**或**70**。但是有光学活性的分子中任何一种构象都是有手性的并且不存在另一个对映的构象对映体，如**71**或**72**。用Newman投影式来分析酒石酸的四种立体异构体就可以发现这种关系。



内消旋化合物有手性原子，用于立体选择性反应的工作也有不少进展[8]。

三羟基戊二酸有4种异构体，它们的投影式分别为：



73和**74**没有对称平面和对称中心，是有手性的化合物。**75**和**76**有对称平面，因此，是没有手性的化合物。但是它们分子中间的那个碳原子又分别同4个不相同的基团相连，像这种既同4个不相同的原子(团)相连但又存在对称元素的不对称碳原子常被称为**假不对称碳原子**(pseudoasymmetric carbon)。假不对称中心用小写 ***r*** 或 ***s*** 表示它们的构型。

因此，当分子含有几个不相同的不对称碳原子时，对映异构体的数目为 2^n 个，组成 2^{n-1} 个外消旋体。当分子中所含的不对称碳原子有相同组成时，对映体的数目将小于 2^n 个。

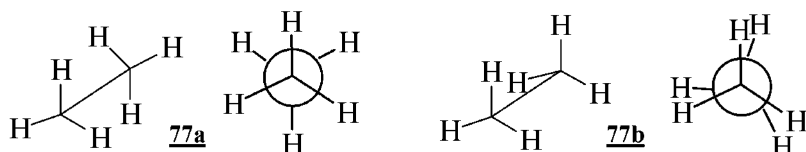
3.9　构象分析

1936年，Pitzer指出乙烷分子的C－C转动也需要克服一定的能障而并非完全自由进行，这就产生了构象这一概念。**构象分析**是讨论分子中因单键旋转或环翻转而产生的分子中原子(团)在空间的不同分布，涉及分子在不同环境下的完整的立体形象。

在考虑围绕单键的旋转时要注意“单键”的含义。如，酰胺基中的C—N键就带有部分双键的特点；阻转异构体中的单键旋转的能垒就很高，围绕这根单键旋转实际上在室温时是不能实现的；但某些双键也可能带有很低的旋转能垒，等等。

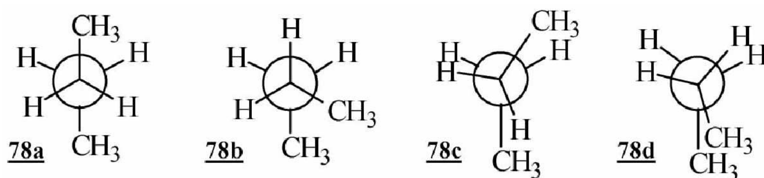
乙烷的C-C扭转张力只有12 kJ/mol左右，分子的热运动和碰撞产生的能量就可使C－C键

旋转。从统计的角度看,室温下每存在 1000 个能量最低的交叉式构象分子(**77a**)就另外还有 5 个能量最高的**重叠式**构象分子 **77b** 存在,在 −170℃时则全部以**交叉式**分子存在了。重叠式是具有最高能量的构象。交叉式的能量相对最低,是占优势的一种。在这两种构象式之间还有各种构象存在。重叠式之所以不够稳定与处于重叠位的 H—H 之距离只有 0.227 nm 而小于两个氢的的范氏半径之和 0.24 nm 有关。交叉式上的 H—H 之距离则有 0.250 nm。另一方面,重叠位的两个 C—H 键电子在空间上比较接近也是一个因素。这可以由价层电子对排斥理论得到解释。也有学者通过精确的量子化学计算认为,交叉式中一个 C—Hσ 键和另一个 CH_3 上位于同一平面的 C—Hσ^* 之间有超共轭效应而使能级降低。重叠式中是不存在这种电子效应的[9]。



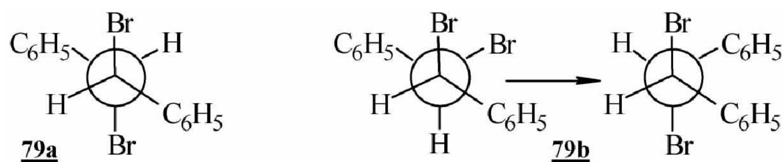
乙烷中的一个氢被其他原子(团)取代后,旋转能垒增大,碳和取代基团间的键长及基团体积的大小和电性等对旋转能垒的增加将产生较大影响。

在正丁烷分子中,具有**对位交叉式 78a**,**邻位交叉式 78b**,**重叠反错式 78c** 和**全重叠式 78d** 这四种极端的构象异构体。

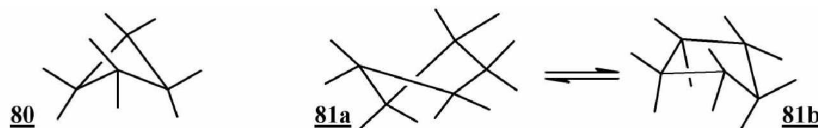


对位交叉式是正丁烷分子中最为稳定的一个构象异构体,全重叠式构象异构体的稳定性最差。有些分子中,分子内氢键经常会导致优先选择邻位交叉式,如乙二醇。在相邻的原子上有极性基团或未共享电子对时,也有利于它们排列在邻位交叉位置上,该现象称为**邻位交叉效应**。

二溴芪 **79**($C_6H_5CHBrCHBrC_6H_5$)是乙烷的取代衍生物。内消旋体中的两个苯基和两个溴原子均处于对位交叉的构象 **79a** 占优势,是最稳定的构象。光学异构体 **79b** 中,两个苯基处于对位较为稳定,此时两个溴原子位于顺式位置。内消旋体的熔点(237 ℃)比光学异构体的(114 ℃)高,在乙醚中的溶解度是前者(1∶1025)比后者(1∶37)低,内消旋体的两个溴原子的距离(0.45 nm)比光学异构体(0.39 nm)大。在化学行为上两者也表现出不一样的性质,在 KI/丙酮溶液中脱溴时,内消旋体的反应速率比光学异构体大 100 倍,这是因为此时脱溴是 E2 反应,前者两个溴原子的反式排列构象有利于反式消除,而旋光异构体则必须吸收一定能量,克服能障,从较稳定的构象旋转到两个溴原子处在反式的构象后发生反应。反应过渡态中两个苯环相互靠近,与前者相比,空间张力较大,不利于反应的进行。



对碳环化合物的研究显示，环丙烷的环是平面的，但环碳之间是一个弯曲的香蕉状的键以减小键角的张力。环丁烷和环戊烷是快速振动互变的非平面构象极限式的混合物。因为在它们的平面构象里，所有的 CH_2 都为重叠式构象，因此键张力使它们成为皱摺构象，尽管这会增加键角张力但总的张力减小。四元环或五元环的各种构象不是静止的，低能级的振动连续不断地使扭变部分沿着环改变位置。环丁烷主要以"蝴蝶式"构象（**80**）存在，其中两翼之间的夹角为 20°；环戊烷有两种皱褶式构象，一种是扭曲式 **81a**，其中三个碳原子在一个平面里，另外两个碳原子分别处于该平面的上下；另一种是信封式 **81b**，其中相邻四个碳原子在一个平面内。信封式构象能量较低，稳定性也较好。

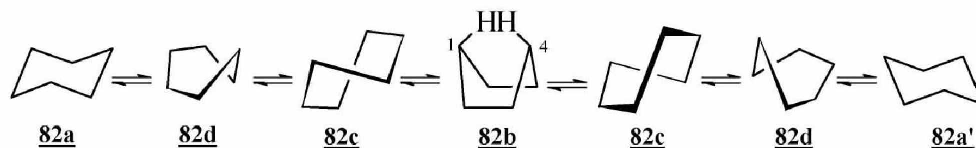


许多天然产物分子的结构中包含有六元环结构。如果环己烷呈平面状，则每个氢和其相邻碳上的氢都将是重叠的，这样的构象内能很高，不会稳定。因此，环己烷环将以非平面折叠的形式存在，其最稳定的构象是**椅式 82a**，这样的构象中所有的键都是交叉式，角张力和扭转张力都极小，是能量最低、最稳定的构象结构。分子中 C—C 键长为 0.153 nm，C—H 键长为 0.112 nm，C—C—C 角为 111.5°，扭转角为 55°。

环己烷的另一种没有角张力的构象是**船式 82b**。但船式构象中 1,4 -碳上两个氢之间的距离较短，相距仅 0.183 nm，比两个氢原子的范氏半径之和 0.24 nm 小，因此存在较大的非键张力，远不如椅式稳定。

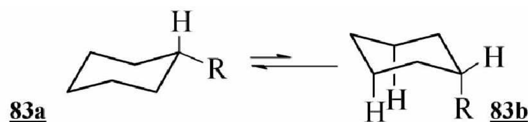
若船式构象的 C(2)和 C(5)向上，C(3)和 C(6)向下运动，这样 H(1)和 H(4)斜着离开，而 H(3)和 H(6)相互靠近，当 H(1)- H(4)和 H(3)- H(6)距离相等时即得到另一个较船式能量稍低的第三个无角张力的**扭船式**构象 **82c**。

六元环中角张力和扭转张力较大的一个构象是处在能量最大位置上的**半椅式**构象 **82d**。半椅式构象中有四个碳原子处在同一平面。**82a** 与 **82b** 之间能量差为 29 kJ/mol，与 **82c** 之间为 23 kJ/mol，与 **82d** 之间相差 46 kJ/mol。不同的构象之间可以相互转变，通过扭转相连的 C—C键，可从椅式**82a**、经半椅式、扭船式到船式再经扭船式、半椅式到另一个椅式 **82a′**，也可不经过船式构象而发生**环翻转**(ring inversion)。



环己烷椅式构象中的 C—H 键有两种类型，其中六个 C—H 键彼此基本平行，离垂直轴外偏约 7°，以**直立键**或**竖键**、**a 键**表示。另六个 C—H 键叫**平伏键**或**横键**、**e 键**，它们近似地处于由三个间隔的碳原子所组成的平面内。a 键和 e 键之间的 H—C—H 键角约为 107.5°。在一个碳原子上的 a 键和 e 键位向可以经过环的翻转相互转换，即由一种椅式转到另一种椅式后，原来处于 a 键的氢转到 e 键上，而另一个同碳上的 e 键氢则转为 a 键取向。这种转换速率在室温下约为 10^5/s。在 ^{1}H-NMR 中，室温下 12 个 H 在 δ1.44 出现一个单峰，−67 ℃时开始出现裂分。到−110 ℃时清楚地显示出两个分开的单峰：δ1.64(e - H)和 δ1.15(a - H)。

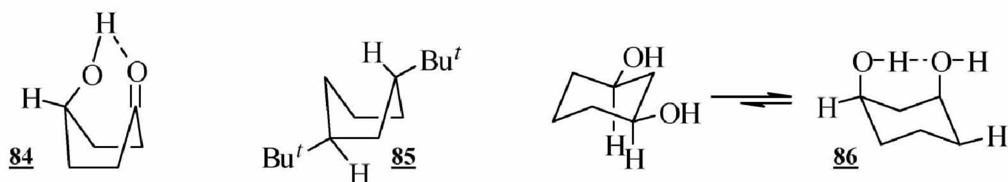
取代环己烷中有可能出现取代基 e 键或占有 a 键的两种构象 **83a** 和 **83b**。**83a** 中，取代基 R 与环的距离比 **83b** 远，也没有**83b** 中 R 取代基与 H(3)和 H(5)a 键氢的非键张力，所以这种构象是较为稳定的。取代基越大，e 键占有的比例也越高，如甲基环己烷中有 95%以 e 键连接甲基而在叔丁基环己烷中则几乎全是 e 键连接叔丁基的。多取代的环己烷中总是以占有较多 e 键向位的为优势构象，其中又以作用较大的基团优先占有 e 键为一般规律。这也称之为 **Barton 规则**。



叔丁基占有 e 键定向的强大优势，使它在研究环己烷体系时成为非常有用的基团，但要注意构象的优势取向并不是构象固定的同义语，叔丁基使平衡大大偏向于其取 e 键一边，但并未阻止构象翻转，环翻转作用也依然存在，不要认为该体系就固定在一种构象上了。

常见基团的这种位于 e 键向位的优势顺序一般有下列规律：Bu^t>>苯基>环己基>异丙基>正烷基；NH_2，HO_2C > NO_2 > OH > X；AcO，MeO > HO > I > Br、Cl > F、CN > H。可以看出，体积是一个因素，其中又得看取代基中直接与环相连的那个原子周边的环境影响大小。如 OH 及其衍生物的关键是氧，所以衍生物间差别不是太大。电负性也是一个因素，硝基的体积比氨基大，但其作用反而小；卤素间的差别也不明显。溶剂也有一定作用，如 OH 在质子性溶剂中由于氢键使有效体积增加更大。一般说来，烷基基团总是倾向于排列在平伏键上，而极性取代基的体积大小对键的取向不是那么敏感。

当考虑取代环己烷的构象稳定式时还需注意其他影响因素，如 1，4-二取代基可以形成分子内氢键时，船式构象会更稳定 **84**；反式-1，3-二叔丁基若取椅式构象则必会有一个取代基处在 a 键；而取船式构象则都能处于 e 键向位 **85**，顺式-1，3-环己二醇由于分子内氢键则取 a 键向位更有利 **86**。

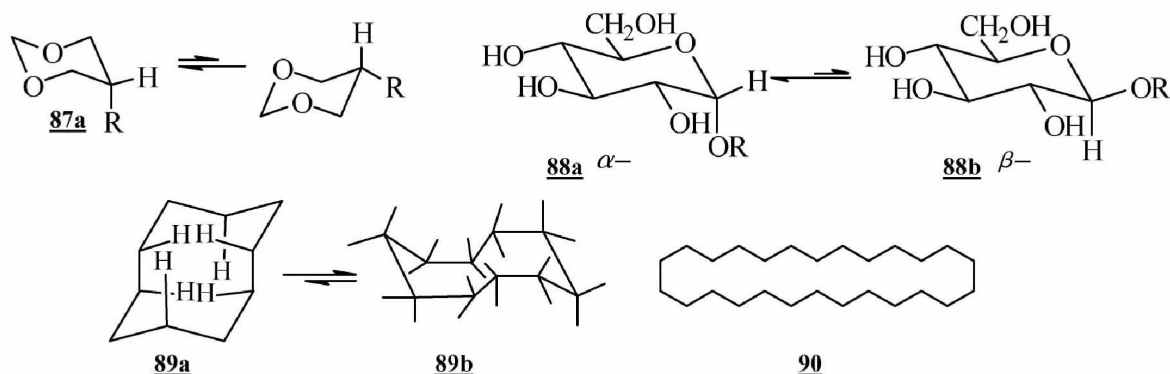


杂原子(O、N、S)取代的环己烷中，α-电负性取代基将主要占有 a 键构象，这称之为**异头效应**(anomeric effect)，同样现象在亚甲基取代环己烷和环己酮体系中也能观察到。用 **$A^{[1,3]}$-张力**、偶极-偶极相互作用、双键-非键共振和取代基杂原子上的孤对电子与环碳-杂原子反键轨迹间的交盖等概念可解释此现象，是立体效应和电子效应综合的结果[10]。

5-取代 1，3-二氧六环中，5-取代基以 a 键存在的构象 **87** 为主要成分。这反映出氧上孤对电子的立体影响较 H 小。杂原子 α-位极性取代基也以 a 键为主，如 α-吡喃葡萄糖苷 **88a** 的成分在平衡态中比 β-吡喃葡萄糖苷 **88b** 多。这可能是因为极性原子上的孤对电子能与 α-碳和另一个相邻杂原子之间的反键轨道有作用，这与超共轭有相似性，但 e 键相位是难以有此作用的。

中环的张力比环己烷大。由小环(3、4)到普环(5～7)到中环(8～11)到大环的张力次序是 3 > 4 > 5 > 6 < 7 > 8 < 9 < 10 > 11 > 12。其中，小环的角张力和扭转张力较大；普环的角张力很小，而扭转张力较为重要；中环表现出较大的柔韧性，有能量上大致相等的很多构象，存

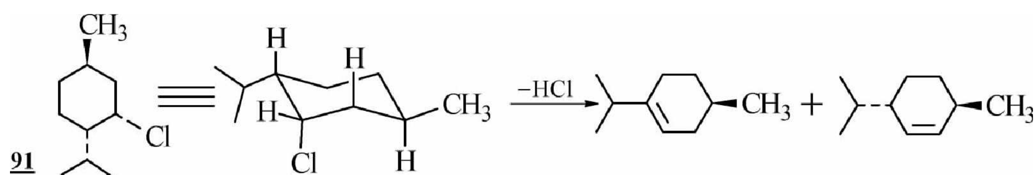
在着**跨环张力**、**大角张力**和**扭转张力**。其中环癸烷的张力最大，主要是由于没有角张力的中环在相邻的 CH_2 上有大量的重叠氢原子对和某些跨环氢之间的空间障碍。环癸烷可看作由两个环己烷的椅式构象通过各自的1，3－a，a 键连在一起的十元环 **89a**，环内有 6 个 H，处于对面的两个 H 相距仅 0.184 nm，存在跨环张力，扩大键角以改变构象可以缩小这种非键跨环张力。环癸烷的优势构象是 **89b**，键角为 124°，体现出键角张力和非键张力之间的协调。大环中环中间的孔洞足够大，环是足够柔韧的，跨环氢之间不发生干扰，容易产生交叉构象，非键张力也能减到很小。如环廿四烷 **90** 由两列平行的碳链组成曲折的环结构，链基本上可以自由转动，也没有固定的构象。各种环烷烃的优势构象都是各种张力协调的结果。

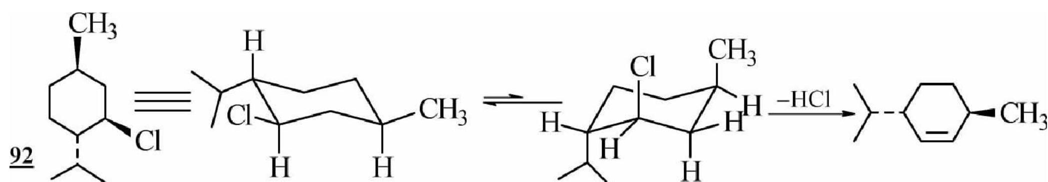


利用电子衍射、IR、UV、NMR、微波谱、光电子能谱、ORD、CD 或理论计算等方法可以分析分子的构象，特别对固体分子构象的分析结果较为可靠。但分子的构象在不同的相态中也是不一样的。

构象分析是碳的四面体结构理论确立之后立体化学的又一个极其重要的发展。构型规定了分子中原子的相对位置，而构象分析正确地指出了它们在分子中所倾向的实际地位和取向。化学反应过程中进攻试剂及离去原子(团)的去向都和试剂及被作用物的构象密切相关。发生反应时，有一定立体形象的试剂和反应物必定要处于合乎要求的空间位置才有利于键的断裂和形成，新产生的产物分子的立体化学也必定取决于该反应的过渡态构象。因此，正确的构象分析对于理解和控制反应是非常重要而有用的。

化合物 1*R*-甲基-4*S*-异丙基-3*S*-氯代环己烷(**91**)和其非对映异构体 1*R*-甲基-4*S*-异丙基-3*R*-氯代环己烷(**92**)发生消除反应后得到不同的产物组成，且 **91** 的反应快。仔细分析一下它们各自的构象可以发现，**91** 分子中的氯原子处于 a 键时，C(2)和 C(4)上有反向 a 键键联的氢原子，此时较大的异丙基位于 e 键，有两个方向消除 HCl 得到两个产物。**92** 中，当氯原子处于 a 键时，只有 C(2)位上有反向 a 键的氢原子，C(4)上的氢原子位于 e 键。C(4)—H 和 Cl 不呈反式共平面关系，不能发生消除反应，故只生成脱去 C(2)上的氢形成的一个产物。同时可以看出，**92** 分子中发生消除 HCl 的构象分子中大基团异丙基位于 a 键，由于环己烷 1,3-张力的存在，这个构象并不稳定，不易形成，因此**92** 的反应还比**91** 的反应慢得多。





3.10 对映异构体的拆分

将外消旋混合物分离成为两个独立的对映体组成的过程为**拆分**(resolution)。

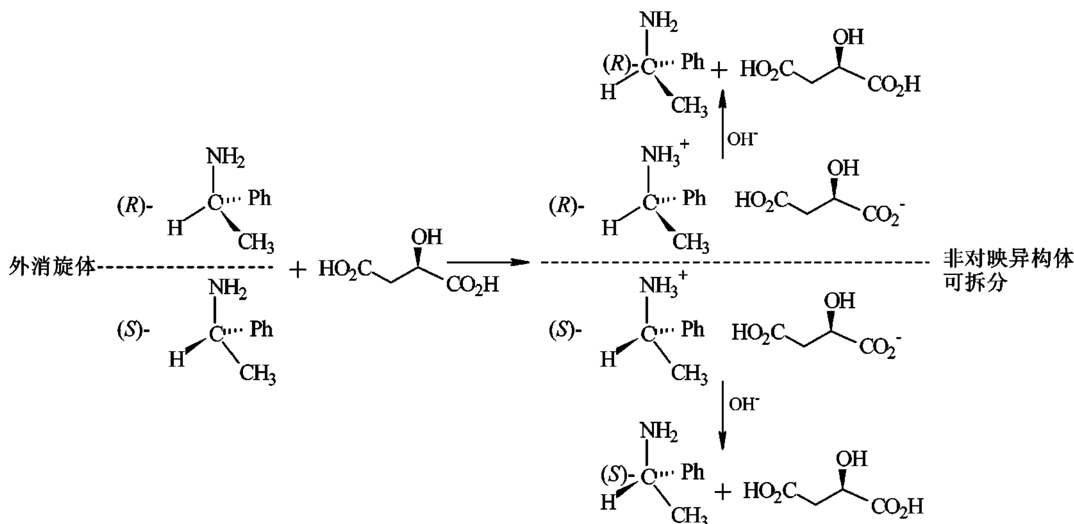
Pasteur L 在 1848 年首次拆分成功外观半晶面可以辨识的两种不同晶形的酒石酸钠铵。然而,有明显可识别的晶形差异的情况极为少见。对映体的识别要在也只有在手性的环境下才能实现。

外消旋体的饱和溶液中加入一种纯的光学异构体晶种,形成非平衡结晶,从而优先结晶出这种对映体来,母液经浓缩再用另一种对映体的晶体为晶种,如此反复进行也可以达到一定的拆分目的。这个方法称为**优先结晶**(preferential crystallization)。某些外消旋体经加热熔化或升华时也会出现两种不同的晶体形状而得以拆分。

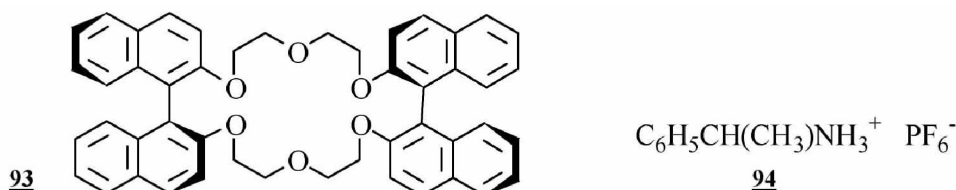
应用更为广泛的拆分则是利用非对映异构体的生成、分离和回复过程。用一个光学试剂与外消旋体作用后生成两个已成键或未成键的非对映异构体,利用溶解度、沸点、蒸气压、吸附特性等物理性质的不同,将它们拆分开来后再通过反应分别回复到原来组成这一外消旋体的对映体组分。

拆分的最高产率也只有 50%,如果不期望要的对映体能被外消旋化后再行拆分,则对映体的拆分产率可超过 50%,这方面也有不少成功的实例。

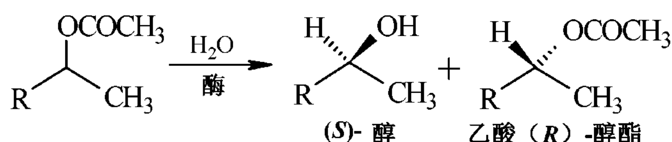
光学纯试剂又被称为拆分剂,它一般可以和对映异构体中的某个官能团发生反应。应用这样的拆分方法,要注意在非对映异构体的形成和分离过程中,被拆分的化合物的原有构型需得到保持,两个非对映异构体要易于分离,拆分剂要具有性能好,易于回收和反复使用及旋光纯度高等优点。酸的拆分可以用光活性的碱,像天然的生物碱和合成得到的光学纯的胺类等,也有用光学纯的醇来用作拆分剂的,但效果不如碱。碱的拆分常用天然的光活性酸,如(±)-α-苯乙胺的拆分。



对映体与某一个手性试剂反应时，两个异构体的反应过渡态之间不呈实物和镜像关系，因此反应活化能也各不相同，反应速率自然也不同，这样就可能实现动力学拆分。挑选合适的手性试剂有可能利用动力学控制来得到某一个对映异构体。如用不足量的(－)-金鸡纳酸和(±)-α-苯乙胺作用，未反应的(＋)-α-苯乙胺异构体的含量明显增加。手性冠醚 **93** 的氯仿相和 α-苯乙铵盐 **94** 的水相混合，分离后氯仿层中 **93**/*R*-**94** 的组成是**93**/*S*-**94** 的两倍。这种拆分方法也是**手性识别**(chiral recognition)的一种形式。



某些酶、微生物和霉菌与两个对映体的反应速率有明显差异。如氨基酸与酵母反应时，L-对映体很快消耗掉余下 D-对映体，这一方法实际也是利用生物化学手段进行的动力学拆分[11]。



少量的对映异构体样品和 *Z*/*E* 异构体可以用带手性固定相的气相色谱(GC)，高压液相色谱(HPLC)或柱色谱等色谱方法予以分离。吸附剂对手性异构体的吸附性能不一样。如以乳酸用作色谱柱的吸附剂可以拆分 Troger 碱。某些对映体也可运用加入一些环糊精之类手性添加剂的胶束毛细管电泳的方法来分析。

20 世纪 80 年代以后，一种**包结拆分**(inclusion resolution)的方法得到应用[12]。它是利用手性主体化合物通过氢键及分子间的次级作用等选择性地同客体外消旋混合物中的一种对映导构体形成稳定的超分子化合物而与另一种无作用的对映异构体分离。如，将手性的酒石酸衍生物与外消旋的苯乙胺充分混合后蒸馏，未形成包结配合物的胺先蒸出。温度升高，包结配合物被分解，另一种对映体的胺也被蒸出从而达到拆分。包结拆分过程中没有发生化学反应，因此，通过溶剂交换、层析、蒸馏等物理方法就能分离主体化合物并再循环使用。

3.11 绝对构型的测定

手性分子的绝对构型测定有下列几个方法：

1) X 射线衍射技术可用来直接确定单晶中原子在分子中的位置。它是仪器分析方法中测定分子结构最强有力的工具，用量较少，并能独立解决问题，结论可靠。但普通的 X 射线衍射技术不能区分对映体，必须借助于重原子或引入另一个已知绝对构型的分子才可给出分子中所有不对称碳原子的绝对构型。但对于液体样品或难以得到单晶的样品就不能应用此技术了。此外，要注意有的化合物在晶体中的构象和其在液体或溶液中的构象也不是完全相同的。

2) 通过已知历程的化学转变把未知构型的化合物和已知构型的化合物相联系是一个很好的决定构型方法。条件是手性碳原子上的 4 根键在反应中不受破坏或知道转变过程中手性

碳原子的立体化学过程。如酒石酸的构型通过X射线衍射法已被确定,可以把它作为标准和甘油醛类化合物联系起来。从(+)-甘油醛 **42** 出发,得到 S, S-(−)-酒石酸和内消旋酒石酸。原来(+)-甘油醛上的一个手性碳原子总是和(−)-酒石酸中的一个(S)-手性碳原子具有相同的构型,因此(+)-甘油醛的构型应为 R 构型。

从(−)-丝氨酸出发可以反应得到(+)-丙氨酸,后者的构型由X衍射方法确定为 S 构型,因此(−)-丝氨酸的构型也是 S。

(−)-丝氨酸　(+)-丙氨酸

3) 旋光谱和圆二色光谱　在不同波长下测量化合物的旋光度生成**旋光谱**(Optical Rotatory Dispersion, ORD),所得到的曲线反映出左旋圆偏振光和右旋圆偏振光在这一介质中传播的速率不同。同时,利用在这一介质中被吸收的程度对左旋或右旋圆偏振光也不同的特点又可以得到**圆二色谱**(Circular Dichroism, CD),它们都反映出分子手性对光的作用。因此也可以得到有关手性分子立体化学的结构信息。对于某一类化合物,如果已经找到了它们的谱图和结构之间关系的规律(如环己酮和"八区律"),就可以应用该规律在类似结构的化合物的谱图上分析手性分子的构型。如尚未找到此类规律,就要用对比方法,即用结构已知的尽可能手性相似或相反的化合物与未知物进行比较来确定构型。

对一系列同系化合物而言,通过比较大量的某个基因与旋光方向及大小的关系能得出一定的规律。特别对结构刚性的化合物,如甾类分子而言,某类官能团对旋光度的影响都有相对较为一定的值。

利用振动圆二色谱(Vibrational Circular Dicular Dichroism, VCD)和拉曼光学活性(Raman Optical Activity)的实验数据并结合量子化学的 ab 初始计算方法也能对手性原子上的绝对构型作出判断。如,对最简单的由4个不同的原子(H、F、Cl、Br)而生成的手性分子(CHBrClF)和由4个不同的同位素原子团(CH_3、CH_2D、CHD_2、CD_3)而生成的手性分子[$C(CH_3)(CH_2D)(CHD_2)(CD_3)$]的绝对构型的判断都已取得非常令人瞩目的成功[13]。

4) 核磁共振谱　利用 ^1H NMR上的化学位移和偶合常数可以对立体异构体作出定量的分析[14]。如利用 Z/E 烯键上质子的 ^3J 值可以判别其构型,从积分值可以得出它们的相对比例。

$^3J_{H\text{-}H} = 7 \sim 11$ Hz $^3J_{H\text{-}H} = 12 \sim 18$ Hz

非光学纯的醇常被衍生化为两个非对映异构产物，通过气相色谱分析能得知两者比例。如 **Mosher 酸 95** 与外消旋仲醇反应后生成非对映异构的两种酯，这两种酯中的两个手性碳上的甲氧基(或三氟甲基的^{19}F NMR)氢原子的化学位移明显有差异。

顺磁性位移试剂是一些具有不饱和配体的稀土金属配合物，它们可以和某些带 OH、NH_2、醚基、羰基等基团的有机分子配合，并使受到配合的分子中的某些核产生一定的化学位移，从而使^{1}H NMR 上某些重叠的化学位移得以分离，可用于分析对映异构体的含量。如化合物 **96** 与(±)-乙酸-(1-苯基)丁酯 **97** 配合后，*R*-和 *S*-酯基上的甲基峰信号出现差异，Δδ 达 0.5 左右。

95 **96** **97**

一套各种分子在手性溶剂中的 **NMR 通用数据库**(universal NMR database)已经建立，这使得不必经过衍生化就能测定某类化合物的相对构型或绝对构型。

3.12 手性中心的产生

如果反应过程中没有一个手性环境(试剂、催化剂、溶剂等等)的话，底物和试剂作用时生成两个对映体的过渡状态和能量一样，它们的反应速度相同，反应产物中对映异构体的量也完全相等，生成的产物总是以外消旋体形式出现。换句话说，任何一个非手性的反应底物和非手性的试剂反应得到的产物都是非手性的外消旋体。如乙酸和一对手性胺的外消旋体反应得到的是一对外消旋体的酰胺化合物；丙烯的环氧化和 2-溴丁烷的水解等反应也都是如此。

丁烷在光照下氯化，产物中有等量的 *R*-和S-2-氯丁烷生成。原本丁烷中的 C(2)是非手性碳原子，C(2)上的两个氢原子也是等同的，反应后 C(2)成为一个手性原子。像这种经过一步化学反应能成为手性原子(C*abcd*)的非手性原子(C*abcc*)也就是前手性原子。

(*R*)-, 50% (*S*)-, 50%

许多生物反应在酶催化下进行，酶是一个手性分子，其手性催化诱导的效果极为理想，所得产物常常是只有两个可能的外消旋体中的一种，如：

HO_2C–CH=CH–CO_2H + H_2O ⇌（富马酸酶）(S)-苹果酸 ee 100%；（R）-苹果酸：无

将某个反应物分子中一个对称的结构单位转化成一个手性的单位并产生不等量的立体异构体产物的反应称为不对称合成。进行不对称合成时，需要有一个手性环境存在，使两个对映异构体反应的过渡态成为非对映关系，反应活化能的差异就决定着产物的对映体过量。手性环境可以是手性试剂(3-1)、手性反应底物(3-2)、手性催化剂(3-3)、手性溶剂(3-4)和偏振光(3-5)等等化学的或物理的因素，如下面的5个反应实例。它们总是由于基团的相对大小和所处空间相对位置或构象等的差异而导致不同立体异构产物在产率上的差别。

(3-1) 蒎烯 + BH_3 → (蒎基)$_2$BH；+ 顺-2-丁烯，H_2O_2/OH^- → 2-丁醇（单一对映体）

(3-2) C_6H_5COCOO-薄荷酯 + CH_3MgBr → $C_6H_5C(CH_3)(OH)CO_2H$ + 薄荷醇

(3-3) $C_6H_5CH=C(NHAc)CO_2H$ + H_2 →（Rh(COD)*L Cl）$C_6H_5CH_2CH(NHAc)CO_2H$

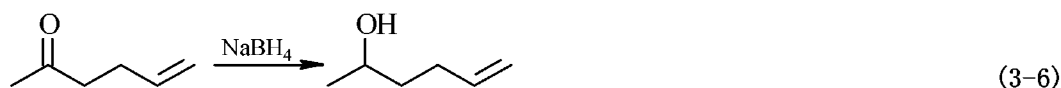
(3-4) 丁酮 + C_6H_5MgBr →（手性溶剂 H_3C–CH(OCH_3)–CH(OCH_3)–CH_3）$C_2H_5C(OH)(CH_3)C_6H_5$

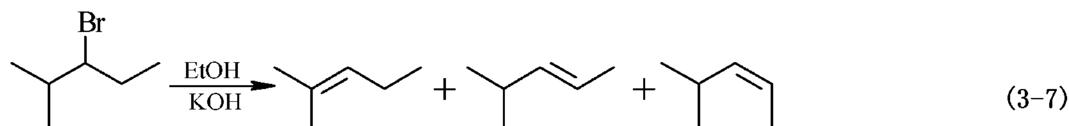
(3-5) O_2N–$C_6H_2(NO_2)_2$–CH=CH–C_6H_5 + Br_2 →（右旋偏振光）O_2N–$C_6H_2(NO_2)_2$–CHBr–CHBr–C_6H_5

上面这些获得手性分子的不对称反应中以不对称催化最为引人注目。不对称催化反应涉及几乎所有的有机反应，可以实现高效率、高选择性和高产率及高 *ee* 值的产出。各种手性配体和有机小分子手性催化剂的开发和不对称催化新方法、新概念的开发和应用及机理研究正在不断取得新的发展和突破。

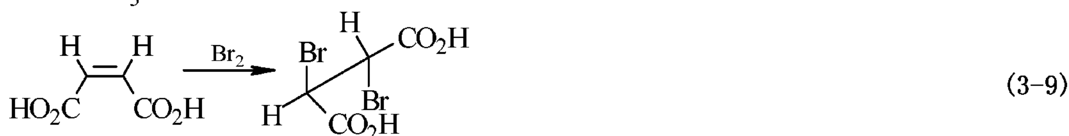
反应底物中若存在两个官能团，发生反应时只有一个官能团起反应的；或者有多个可能产生的产物中只生成一种的反应都被称为**专一性**(specific)反应。若以某一个官能团反应为主或某一种结构的产物为主的反应都被称为**选择性**(selective)反应。如，反应式(3-6)中 $NaBH_4$ 只与反应底物的羰基作用，而烯烃在反应前后无变化，为**化学专一性**反应；反应式(3-7)的几个产物中三取代烯烃为主要产物，为**位置选择性**反应；反应式(3-8)则是**位置专一性和立体专一性**的反应；反应式(3-9)中，溴对烯烃反式加成生成一对消旋产物，不是**对映专**

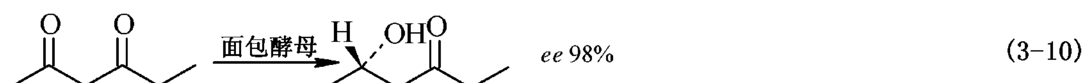
一性的反应，而反应式(3－10)则是**对映选择性**(enantioselectivity)的反应。可以看出，一个专一性的反应肯定也是选择性的，但选择性的反应则不一定是专一性的。





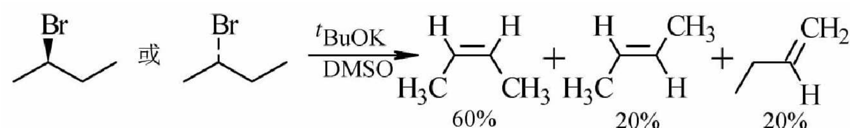




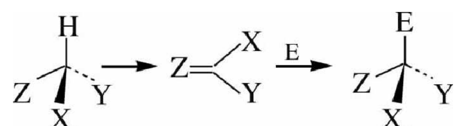


反应底物若无手性存在，反应也不可能是立体专一性的。立体专一性和**立体选择性**并不是同义词，而立体专一性常被误解为100%的立体选择性，这并不正确。在一个可能生成多种立体异构体的反应中，某一类立体异构体产物含量较多的反应称为立体选择性反应。用不同的立体异构体为原料产生不同的立体异构体产物的反应称为立体专一性反应。立体专一性反应必定是立体选择性反应，而立体选择性反应不一定是立体专一性的；而称之为立体专一性反应的必定是以某个立体异构体为反应物，不然也不可能称为立体专一性反应。

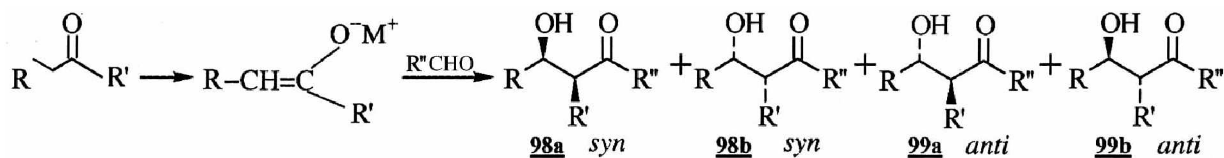
也有的反应从不同的立体异构体出发得到完全相同的产物组成。如，*R*－或*S*－2－溴丁烷在DMSO中发生消除反应后得到的烯烃组成完全一样。这样的反应也是立体选择性的，但不是立体专一性的。也就是说，从单一的对映体出发发生的反应未必一定是立体专一性的。



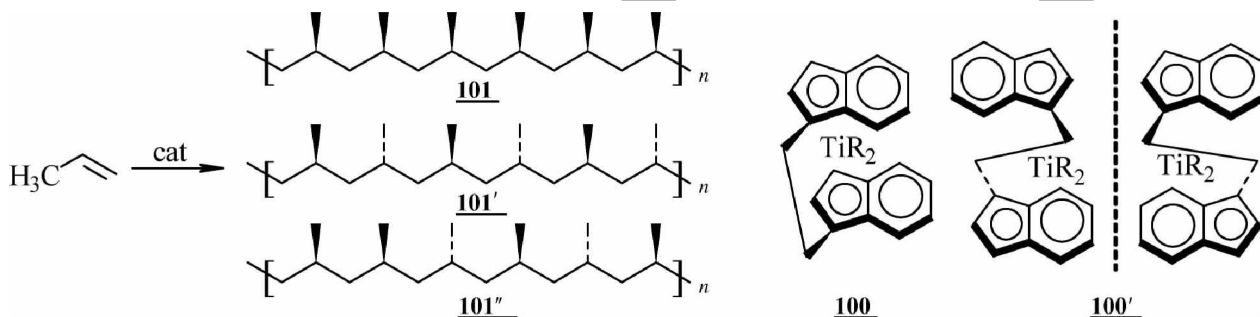
也有一些反应的原料分子中唯一的立体源中心在反应中受到破坏，会对映选择性地产生一个手性构象中间体，快速反应后仍能得到对映选择性产物。这个过程被称之为**手性记忆**(memory of chirality，MOC)，在合成中也有一定应用[15]。



同时形成二个以上手性中心的反应就有可能产生**非对映选择性**(diastereoselectivity)的问题。如在aldol类反应中，就会生成*syn*/*anti* 4种产物，**98a**和**98b**是对映异构体，**99a**和**99b**也是对映异构体，**98**和**99**是非对映异构关系。立体选择性与两个底物的结构、烯醇离子的构型、螯合物(M^+)的手性及反应条件都密切相关，在这方面也已积累了大量数据和信息[16]。



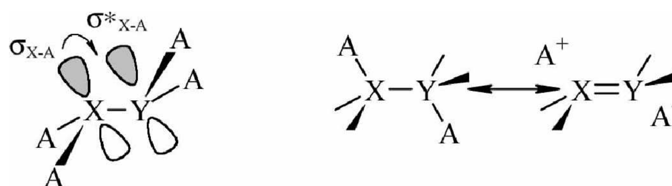
使用**手性的 Ziegel-Natta 催化剂** <u>100′</u>能使丙烯聚合成三种立体异构体中的一种**等规立构** <u>100′</u>)(isotatic),聚合物分子中甲基都在曲折链的同一面分布。用无手性的催化剂(<u>100</u>),则可生成所有三种异构体,即等规立构、**间规立构**(<u>101′</u>,syndiotactic)和**无规立构**(<u>101″</u>,atactic)。



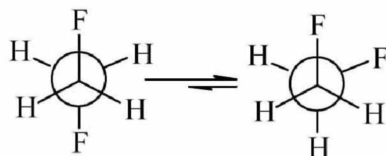
3.13 立体电子效应

分子构象与分子轨道的重叠密切相关。分子轨道的重叠对分子结构和反应性能的影响称为**立体电子效应**(stereoelectronic effects),这是一种特定的成键或非键电子对的空间排布对反应性的影响[17]。如 S_N2 反应中,亲核基团要进攻与离去基团相连碳的 σ^* 轨道,即从离去基团的背后进入;E2 反应中的消除基团要位于反式共平面的构象,等等。这里主要讨论来自邻近轨道相互作用的立体电子效应。

处于对位交叉构象的两个 sp^3 杂化的四价原子 X 和 Y 之间有相互作用。在该构象下,成键 $\sigma_{X\text{-}A}$轨道上的电子能转移到 $\sigma^*_{Y\text{-}A}$,从而使 X—A 键变长变弱而 X—Y 键变短变强而使分子基态能量降低。当两个相邻的 X—A 和 Y—A 键采取顺式共平面时,$\sigma_{X\text{-}A}\rightarrow\sigma^*_{Y\text{-}A}$的电荷转移作用和重叠效率通常不如其反式平面构象。

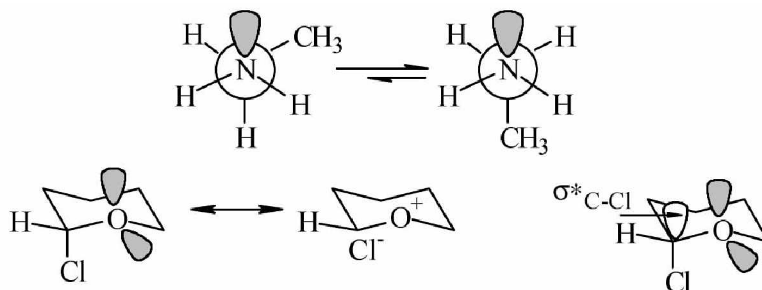


1,2-二氟乙烷的邻位交叉式是优势构象,这也与 $\sigma_{C\text{-}H}\rightarrow\sigma^*_{C\text{-}F}$轨道间的超共轭效应有关,因为 C—H 键是比 C—F 键更强的电子供体[18]。

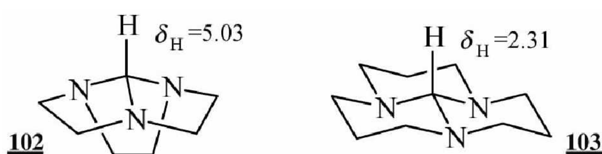


孤对电子能更有效地向反式共平面的 σ^* 键供给电子,故产生更显著的立体电子效应。$\sigma^*_{C\text{-}C}$轨道是比 $\sigma_{C\text{-}H}$轨道更好的电子受体,因此,可看到乙胺的邻位交叉式更为稳定。这时氮上

的孤对电子与 C—H 键之间发生负的超共轭效应。负的超共轭效应也是异头效应产生的原因。在吡喃环上，只有当相邻的 X 取代基处于竖键位置时，氧原子上的孤对电子才能有效地与 $\sigma^*_{C\text{-}X}$键重叠：



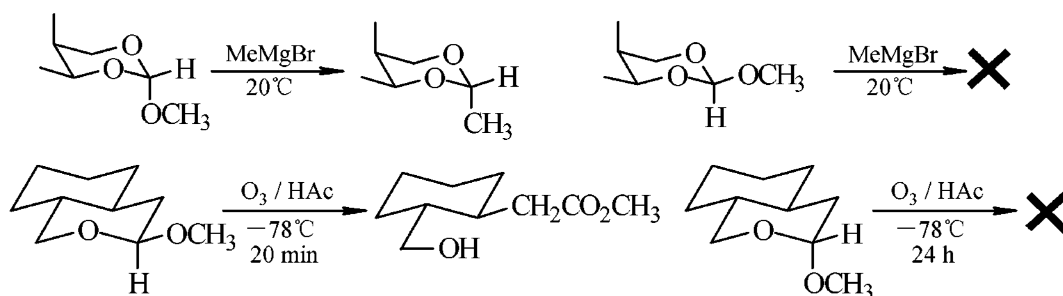
孤对电子引起的负超共轭效应使 σ 键变弱，反映在 IR 光谱上，甲醛的 C—H 键振动频率（2813 cm^{-1}）比乙烯（3055 cm^{-1}）的小；反映在^{1}H NMR 上，使化学位移值变小。下面两个化合物中 **102** 中氮原子的吸电子诱导效应对次甲基质子起到去屏蔽作用，**103** 中有三对电子对均与次甲基 C—H 键处于反式共平面状态[19]。



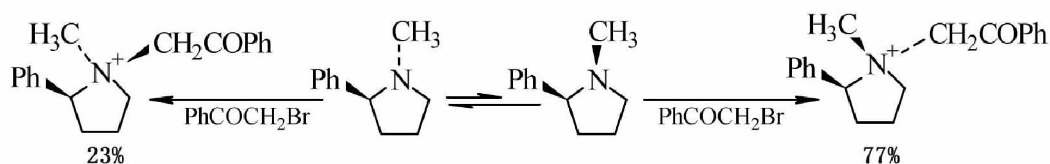
下列所示的两个胺的碱性差别也是相邻 $\sigma_{C\text{-}N}$和 $\sigma^*_{C\text{-}X}$（X 为吸电子取代基）轨道间重叠的程度不同所致。



某些化学反应的速率差异也可以从立体电子效应来得到说明。如，1，3-二氧六环上位于 a 键的离去基团比其位于 e 键的差向异构体快。2-烷氧基四氢吡喃中因超共轭效应引起 C—H 键减弱，两个互为差向异构体的吡喃分子中只有 C(2)—H 为竖键的吡喃能发生臭氧化反应。



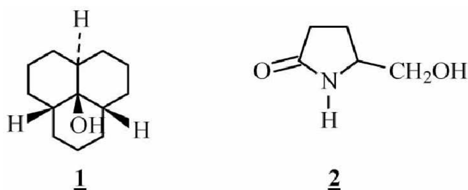
邻近轨道间的立体电子效应一般并不强，因此并不都能根据它来对反应性作出正确的直观预测，有些场合下也会得出相反的结论。此外要注意的是，优势的反应物构象异构体未必一定反应快，若其反应速率慢，而构象异构体之间的平衡又是够快的反应时，主要产物也可以是由次要的能量高的相对不易形成的构象异构体而来。



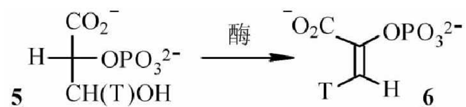
习 题

3-1 给出 **1** 的稳定的构象式。

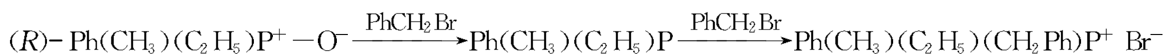
3-2 光学纯的5-羟甲基吡咯烷-2-酮**2**和苯甲醛在酸催化下反应得 **3**($C_{12}H_{13}NO_2$),外消旋的 **2** 同样反应后则得到 **4**($C_{24}H_{26}N_2O_4$)。非光学纯的 **2** 同样反应后得到 **3** 和 **4** 的混合物,**2** 的光学纯度越高,**3** 的生成比例越大。给出 **3** 和**4** 的结构并解释反应过程。



3-3 (2*R*,3*R*)-磷酸酯 **5** 在酶催化下脱水生成 *E*-式产物 **6**,该消除反应经过 *syn*-还是 *anti*-过程?



3-4 下面两种反应都是构型保持的,从(*R*)-反应物出发,产物的绝对构型应为什么?



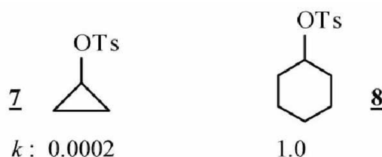
$$(R)\text{-}Ph(CH_3)(C_2H_5)P^+-O^- \xrightarrow{PhCH_2Br} Ph(CH_3)(C_2H_5)P \xrightarrow{PhCH_2Br} Ph(CH_3)(C_2H_5)(CH_2Ph)P^+\ Br^-$$

3-5 解释下列实验现象:

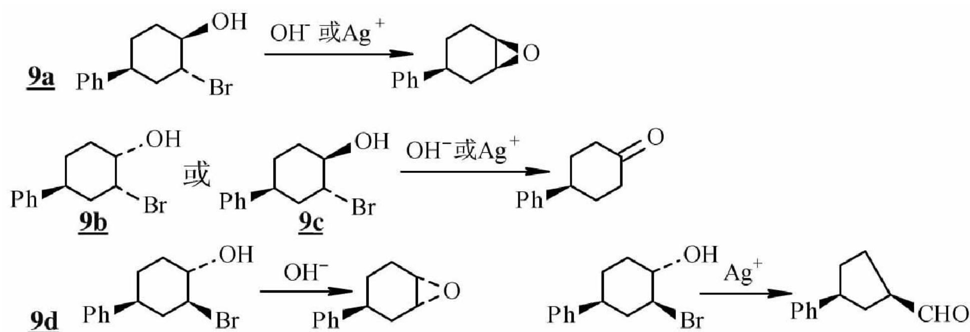
1) *N*-烷基-*N*-三苯甲基胺与乙酰氯不发生酰胺化反应。

2) 在 sp^3 碳上进行亲核取代反应时,位阻大的仲或叔烷基底物更倾向于 S_N1 机理。

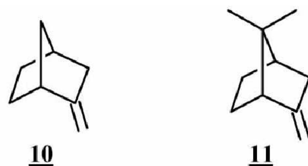
3) 下列两个化合物 **7** 和 **8** 在乙酸中的溶剂解反应速率有较大的差异。



4) 解释下列4个非对映异构的苯基取代溴代环己醇(**9a**~**9d**)与碱式银离子反应得到不同的产物:



3-6 预测下列两个反应物**10**和**11**经硼氢化-氧化反应后的主要产物。

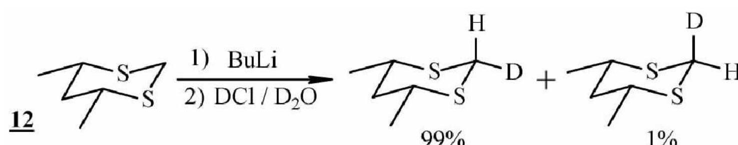


3-7 试从立体电子效应来分析下列实验现象：

1）1,2-二氟乙烯的顺式异构体比反式异构体稳定。

2）α-氟代乙胺的反式交叉式构象最为稳定。

3）化合物**12**反应后得到在e键上氘化的产物。



4）顺-3-羟基-环己基酸易于内酯化。

参考文献

[1] a) Cross L C, Klyne W. *Pure Appl Chem*, **1976**, *45*:13. b) Quack M. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1989**, *28*:571. c) Walba D M. *Tetrahedron*, **1985**, *41*:3161. d) Noyori R. *Chem Soc Rev*, **1989**, *18*:187. e) Brand D J, Fischer J. *J Chem Educ*, **1987**, *64*:1035.

[2] a) Clayden J. *Tetrahedron*, **2004**, *60*:4335. b) Bringmann G, Mortimer A J P, Keller P A, Gresser M J, Garner J, Breuning M. *Angew Chem Int Ed Engl*, **2005**, *44*:5384.

[3] a) Cahn R S, Ingold C K, Prelog V. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1966**, 5:385. b) Prelog V, Helmchen G. *ibid*, **1982**, *21*:567. c) Nicolaou K C, Boddy C N C, *Siegel J S*. *ibid*, **2001**, *40*:701.

[4] Gawley R E. *J Org Chem*, **2006**, *71*:2411.

[5] a) Seebach D, Prelog V. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1982**, *21*:654. b) Masamane S, Ai S A, Snitman D L, Garvey D S. *ibid*. **1980**, *19*:557.

[6] Alder R. *Tetrahedron*, **1990**, *46*:683.

[7] Eliel E L. *Top Curr Chem*, **1982**, *105*:1, *J Chem Educ*, **1980**, *57*:52.

[8] Hoffmann R W. *Angew Chem Int Ed Engl*, **2003**, *42*:1096.

[9] a) Pophristic V, Coodman L. *Nature*, **2001**, *411*:565. b) Weinhold F. *ibid*, **2001**, *411*:539. c) Schreiner P Q, *Angew Chem Int Ed Engl*, **2002**, *41*:3579. d) Mo Y, Gao J. *Acc Chem Res*, **2007**, *40*:113.

[10] a) Juaristi E, Cuevas G. *Tetrahedron*, **1992**, *48*:5019. b) 荣国斌，马新建，苏克曼. 有机化学，**1992**，596.

[11] a) Ward R S. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*:1475. b) Pellissier H. *Tetrahydron*, **2003**, *59*:8291. c) Vedejs E, Jure M. *Angew Chem Int Ed Engl*, **2005**, *44*:3974. d) Fransson A-BL, Xu Y, Leijondahl K, Backrall J-E. J Org Chem, **2007**, *31*: 6309.

[12] Vitharant H Q, Pul D. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*:2123.

[13] a) Wilen S H, Bunding K A, Kasheres C M, Wieder M J. *J, Amer, Chem, Soc*, **1985**, *107*:6997. b) Haesler J. Schindelholz I, Riguet Em Bochet C G, Hug W. *Nature*, **2007**, *446*:526.

[14] a) Parker D. *Chem Rev*, **1991**, *91*:1441. b) Kobayashi Y, Tan C-H, Kishi Y. *J Amer Chem Soc*, **2001**,

123:2076. c) Seco J M, Qainoa E,Riquera R. *Chem Rev*, **2004**, *104*:17.

[15] Zhao H, Hsu D C, Carlier P P. *Synthesis*, **2005**, 1. b) Kawabata T, Matsuda S, Kawakami S, Monguchi D, Moriyama K. *J Amer Chem Soc*, **2006**, *128*:15394.

[16] Liu C M, Smith W J, Gustin D J, Roush W R. *J Amer Chem Soc*, **2005**, *127*:5770.

[17] a) Gorenstein D G. *Chem Rev*, **1987**, *87*: 1047. b) Jensen H H, Bols M. *Acc Chem Res*, **2006**, *39*: 259. c) Perriu C C. *ibid*, **2002***35*:28.

[18] Tavasli M, Hagan D O, Pearson C, Petty M C. *Chem Commun*, **2002**, 1226.

[19] Hutchins R O, Kopp L D, Eliel E. *J Amer Chem Soc*, **1968**, *90*:7174.

4 活泼中间体

在有机反应过程中，反应物一般先形成**活性中间体**(reactive intermediates)，然后再由这些中间体迅速转变为反应产物。活性中间体的寿命极其短暂。例如碳正离子的寿命仅有10^{-10}～10^{-6} s。所以，在通常条件下，它们不易分离和检测。但可以通过反应动力学、立体化学、光谱方法等获得的信息推测其存在。

一个正确的反应机理，应当能够说明反应物是如何变成活性中间体，继而变成产物的。

研究有机反应的活性中间体和过渡态，是研究有机反应机理的核心课题。根据过渡态理论，对于多步反应，反应物分子在反应过程中经由过渡态形成中间体，再经由另一个过渡态形成另一个中间体。若有 n 个活性中间体，则会有 $n+1$ 个过渡态。了解涉及的这 n 个活性中间体及 $n+1$ 个过渡态，是了解该反应机理的关键内容。本章将逐一介绍常见的比较重要的活性中间体，包括碳正离子、碳负离子、自由基、卡宾、氮宾、苯炔等。

4.1 碳正离子

碳正离子化学是有机化学非常重要的一个组成部分[1-3]。诺贝尔化学奖获得者 Olah 在1972 年提出系统的碳正离子概念。根据这个概念，所有**碳正离子**(carbocation)可分为两类。第一类是三配位的碳正离子，中心碳原子为 sp^2 杂化轨道，也叫做碳宾离子，即通常所称的经典碳正离子或简称碳正离子。最简单的碳正离子是甲基正离子 CH_3^+，其他烷基碳正离子如乙基正离子 $CH_3CH_2^+$，叔丁基碳正离子 $(CH_3)_3C^+$ 等，它们都是活性很高的活泼中间体，具有亲电性能，容易和亲核试剂发生反应。第二类为五配位(或更高配位)碳正离子，称为非经典碳正离子。这类碳正离子不能用两电子、两中心的经典共价键成键理论来解释，但可以用三中心(或多中心)、两电子的理论来解释，其中处于桥键位置的碳原子的配位数高于通常的价键数如 CH_5^+(参见 2.4)。

4.1.1 碳正离子的结构、生成和稳定性

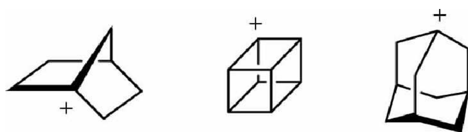
在碳正离子中，带有正电荷的中心碳外围仅有六个价电子，具有高度的亲电性。中心碳原子可以采取 sp^2 杂化，具有平面型结构，未参与杂化的 $2p$ 空轨道与该平面垂直；或者采取 sp^3 杂化，具有角锥型结构，空轨道为成键的一个 sp^3 杂化轨道。



sp^2 杂化，平面型　　　　sp^3 杂化，角锥型

碳正离子大多采取 sp^2 杂化的平面型结构。这可能是空间效应以及电子效应共同作用的结果。因为在 sp^2 杂化的平面型结构中，与中心碳原子相连的三个基团相距较远，sp^2 杂化较之于 sp^3 杂化轨道具有更多的 s 成分，更靠近原子核。另外，在 sp^2 杂化的结构中，空的 $2p$ 空轨道的上下两瓣都可以发生溶剂化作用，能量上比较有利，因而更加稳定。

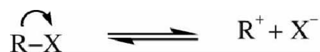
通过拉曼光谱、核磁共振光谱以及红外光谱等方法证明，简单的烷基碳正离子均为平面构型。但桥头碳正离子则不可能采取平面构型，例如[4]



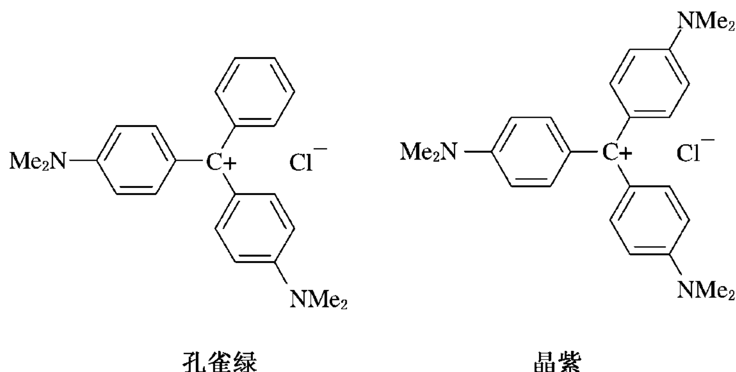
核磁共振实验证明，三苯基甲基正离子具有螺旋桨的结构(参见 4.3.1)，虽然与中心碳原子直接相连的三个碳原子在同一平面上，但三个苯环并不在一个平面上，而是相互呈约 54°的角度分开。这可能是三个苯环的邻位氢原子之间的范氏力排斥作用所致。一些三苯基甲基正离子的盐及二苯基甲基正离子的盐可以作为固体盐被分离。$Ph_3C^+BF_4^-$ 及相关的正离子盐已商品化。

有许多方法可以产生稳定或不稳定的碳正离子。常用的方法有：

1) 直接裂解　与碳原子直接相连的原子或基团带着一对成键电子裂解，产生碳正离子。这种作用可能是可逆的。极性溶剂、Lewis 酸常有明显的促进效果。按照 S_N1 机理进行的亲核取代反应的决速步骤就是产生碳正离子的步骤：

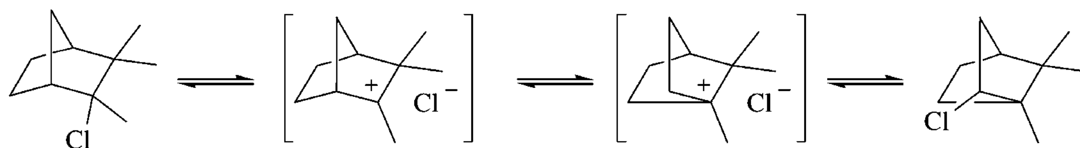


20 世纪初，Norris 和 Kehrmann 分别发现，三苯基甲醇 Ph_3COH 与 100%浓硫酸混合后会产生一种深黄色的产物。尽管当时人们已发现某些有机染料或指示剂就是可以长期稳定存在的碳正离子，例如孔雀绿和晶紫：



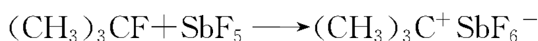
孔雀绿　　　　晶紫

Meerwein 等在研究莰烯氯化氢加成物的 Wagner 重排反应得到异冰片基氯时发现，其反应速率随溶剂极性的增加而加速，而且 Lewis 酸能显著加速。因此认为，该异构化反应的机理并非 Cl^- 离子的重排，而是碳正离子活性中间体的重排，碳正离子活性中间体的概念就由此产生了。



莰烯氯化氢加成物　　　　异冰片基氯

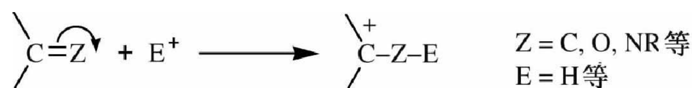
20 世纪 40 年代后，许多化学家在对碳正离子活性中间体的立体化学、反应动力学和产物分析进行了大量研究后，碳正离子活性中间体的概念才慢慢地成熟起来，但仍然无法用实验方法加以观测。其主要原因是碳正离子在一般的有机反应条件下，存在时间非常短（10^{-10}～10^{-6} s）。到 20 世纪 60 年代初，Olah 找到了能使碳正离子长时间稳定存在的条件并用 NMR 直接检测到它的存在，从而毫无疑问地证实了碳正离子的存在。这一发现为后来的碳正离子研究和人们对碳氢化合物的反应活性的研究及应用开辟了新的领域。1962 年，Olah 和他的同事们把$(CH_3)_3CF$溶于过量的超强酸介质中(SbF_5)，然后用^{1}H NMR 检测到叔丁基正离子的存在：



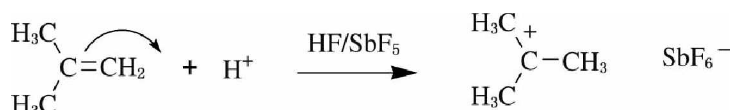
$$(CH_3)_3CF+SbF_5 \longrightarrow (CH_3)_3C^+SbF_6^-$$

产物在－20℃以下可以稳定存在。其^{1}H NMR 谱图只给出一个 δ 4.3 的单重峰，显示出强烈的去屏蔽作用。^{13}C NMR 叔碳原子的化学位移为 335.2，这比正常叔碳原子的化学位移几乎向低场移动了 300。碳原子的如此低场的化学位移在当时还从未报道过。如此强的去屏蔽效应，显然是叔碳原子的正电荷以及叔碳原子由 sp^3 杂化轨道变为 sp^2 杂化轨道所致。这一实验结果，确定无疑地证明了所观察到的是叔丁基碳正离子。

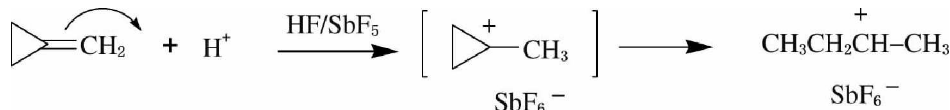
2）质子或其他带正电荷的原子或基团与不饱和体系的一个原子（通常为碳、氮、氧原子）加成，使得相邻的碳原子带上正电荷。



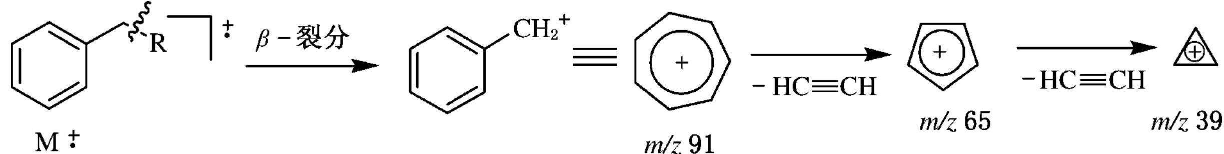
芳香族亲电取代、碳-碳双键的亲电加成，以及 Lewis 酸或质子催化下碳氧双键的亲核加成中都包含这一过程。例如，2-甲基丙烯在 HF-SbF_5超强酸介质中于低温可以得到叔丁基碳正离子的稳定溶液。



而在同样的介质中，甲基环丙烷质子化后得到重排的甲基乙基碳正离子：



3）气相中碳正离子的形成　由于没有能够使碳正离子稳定化的溶剂，因此气相中的热反应一般不生成碳正离子。气相中主要涉及的是均裂，产生自由基。但是在质谱仪中气相有正离子形成。在产生分子正离子的同时，还产生相当量的碎片离子。例如，**䓬离子**（tropylium ion）在液相中可以离析出它的复盐，当烷基苯经电子轰击后常会产生 m/z= 91 的基峰。它曾被认为是苄基碳正离子，实验表明，该离子实际是䓬离子。直链烷基苯的质谱中，一般出现较强的分子离子峰，基峰为 m/z 91 的䓬离子，其他还观察到 m/z 分别为 65、39 的离子峰。这些正离子的产生途径示例如下：



碳正离子是高度缺电子的活性物。任何能够使碳正离子中心电子云密度增加而使正电荷得到分散的结构，碳正离子的稳定性增加。相反，若碳正离子连有吸电子的原子或基团，则碳正离子的稳定性会下降。对碳正离子稳定性起主要作用的因素主要为诱导效应和共轭效应。通过实验和理论可以推断，简单烷基正离子的稳定性顺序如下：



$$\text{三级} > \text{二级} > \text{一级} > CH_3^+$$

这可以用烷基斥电子诱导作用及超共轭效应来解释。我们以乙基正离子 $CH_3CH_2^+$ 为例，通过前线轨道理论说明超共轭效应的本质。

$CH_3CH_2^+$ 可以看作是由 CH_3 及 CH_2^+ 两个部分组合而成。CH_3 的最高占有轨道(HOMO)为具有部分 π 键特征的两个简并轨道 $\pi(CH_3)$ 和 $\pi(\overline{C}H_3)$，CH_2^+ 的最低未占轨道(LUMO)为中心碳原子的 $2p$ 轨道。它们之间的相互作用如图 4－1 所示。

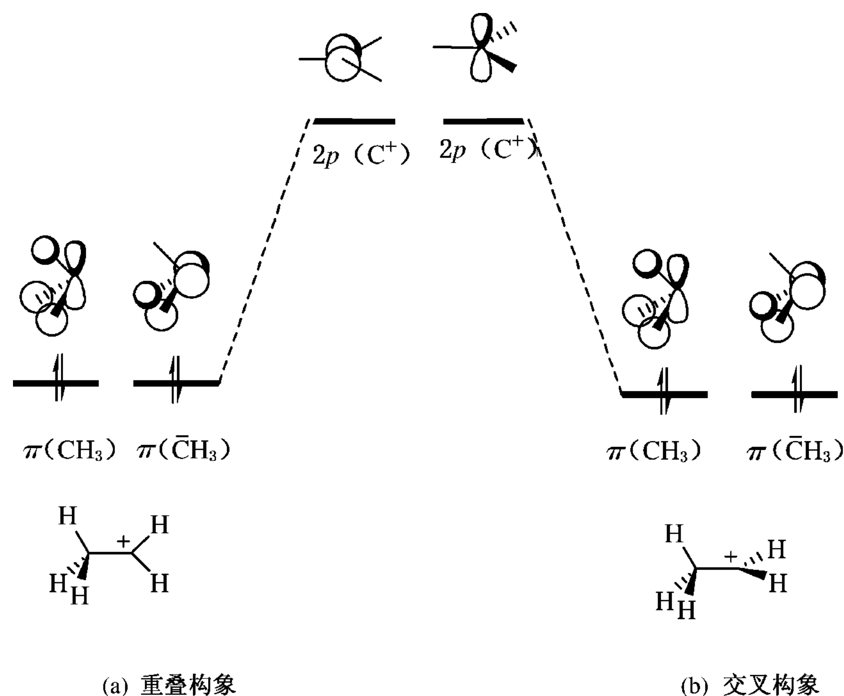
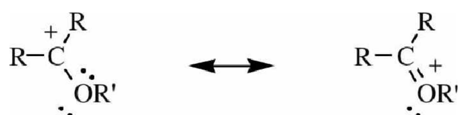


图 4－1　乙基正离子的超共轭作用

当乙基正离子处于重叠式构象时(图 4－1(a))，$\pi(\overline{C}H_3)$ HOMO 轨道与 C^+ 的 $2p$ 轨道对称性匹配，互相有吸引作用，电子将由 $\pi(CH_3)$ 流向 $2p$ 轨道，使正电荷得到分散，体系能量降低。同样地，当乙基正离子处于交叉构象时(图 4－1(b))，$\pi(CH_3)$ HOMO 轨道与 C^+ 的 $2p$ 轨道对称性匹配，互相有吸引作用，电子将由 $\pi(CH_3)$ 流向 $2p$ 轨道，使正电荷得到分散，体系能量降低。$\pi(CH_3)$ 和 $\pi(\overline{C}H_2)$ 具有相同的能量，因此，乙基正离子处于交叉构象和重叠式构象的能量相同，均为较稳定的构象。这里，甲基通过类似于 p-π 共轭的相互作用，向 C^+ 的 $2p$ 轨道提供电子，使体系能量下降。这种作用称之为超共轭作用，其程度上比一般的 p-π 共轭及 π-π 作用要弱许多(参见 1.4)。

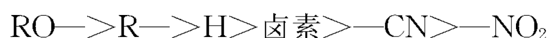
2-氟乙基正离子与乙基正离子相比，由于 F 原子强烈的吸电子诱导作用，其稳定性降低。当碳正离子中心碳原子直接与含有未共用电子对的原子相连时，如 N、O、卤素等，可由于 p-π 共轭作用，使碳正离子得到稳定，例如：



连于碳正离子上的原子或原子团对其稳定性的效应一般为：

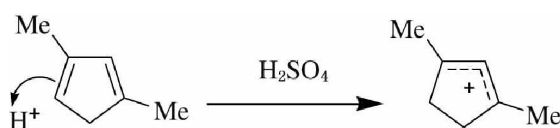


Ar 中，苯环对位的取代基对正离子中心的稳定效应为：



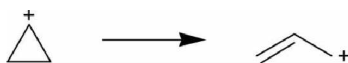
碳正离子还可以与 C ═C 双键等不饱和体系共轭，使正离子得到分散，体系能量下降而稳定。典型的体系如苄基正离子、烯丙基正离子等(参见 1.5.1)。

共轭二烯与浓硫酸作用，可以得到稳定的烯丙基正离子，例如：



延长共轭体系，碳正离子的稳定性将进一步提高。二乙烯基正离子比一般的烯丙基正离子要稳定得多。由于环丙基与相连碳上空的 p 轨道共轭的结果，研究表明，环丙基甲基正离子比苄基碳正离子还要稳定。随着环丙基取代数目的增加，稳定性进一步增加。

但环丙基正离子极不稳定，一旦形成会迅速重排成烯丙基正离子。

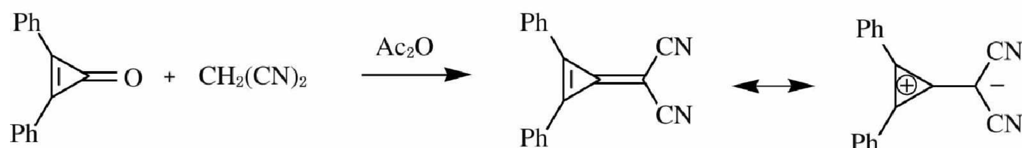


根据 Hückel 规则，环丙烯基正离子(n= 0)和环庚三烯正离子(䓬离子)(n= 1)，分别有 2 个和 6 个 π 电子，它们都是具有芳香性的稳定碳正离子，容易形成。



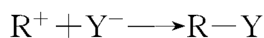
环庚三烯异硫腈酯解离形成环庚三烯正离子。一些亚甲基环丙烯的衍生物在环外碳原子上有吸电子基存在时，比较稳定而非常容易形成。这是因为三元环可以以环丙烯基正离子的形式存在。





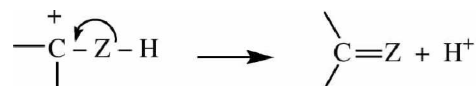
碳正离子一旦形成，会很快按不同的方式进行反应，得到稳定的产物，或者经重排生成新的碳正离子，继而反应产生最终的产物。其主要反应方式有四种。

1）与亲核试剂反应

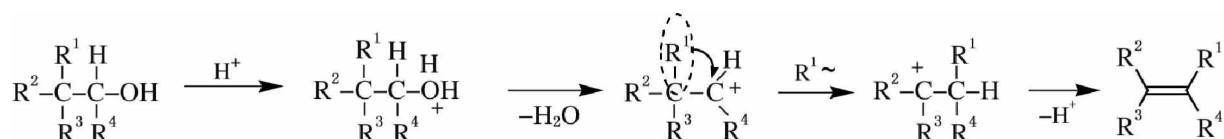


$Y^- = OH^-, RO^-, X^-, RCO_2^-, X^-$或其他负离子

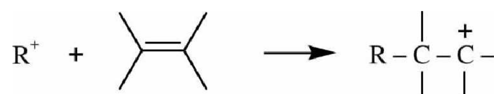
2）邻位失去质子或其他正离子，生成双键。



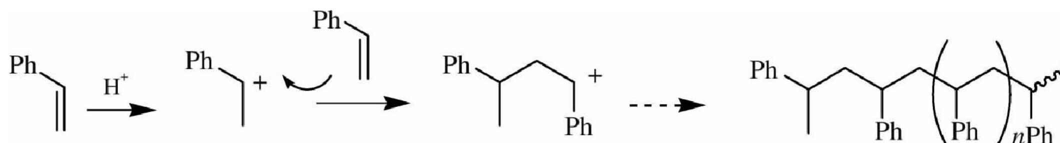
3）重排　烷基、芳基、氢或其他基团，带着它的一对成键电子迁移到正离子中心碳原子上，使迁移的起点碳原子上带上正电荷。迁移的结果总是由比较不稳定的碳正离子产生比较稳定的碳正离子。例如下列 Wagner-Meerwein 重排反应[参见 13.1.1(1)]中，酸催化下脱水形成的 2°C^+经重排产生 3°C^+，再失去质子生成取代更多的烯烃[5]。



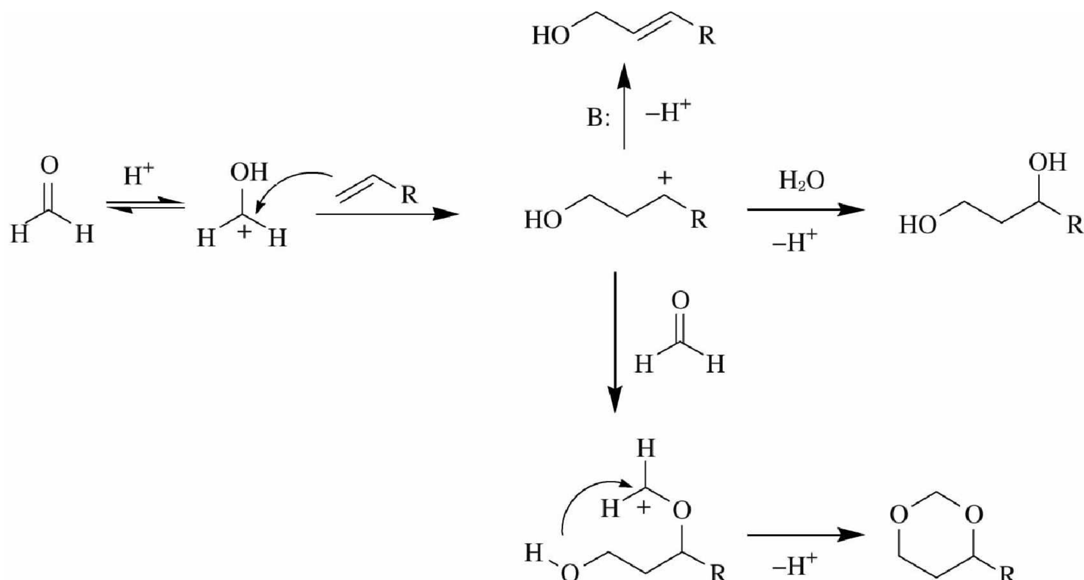
4）与双键加成，得到新的碳正离子



生成的新碳正离子能继续与双键加成，如此产生的碳正离子仍能和双键进行加成。苯乙烯阳离子聚合制备聚苯乙烯，就是这样一个过程。



在 Prins 反应中，甲醛质子化产生的碳正离子与烯烃加成，形成 3-羟基取代的碳正离子。该正离子可经过不同的途径继续反应，产生 1,3-二醇、烯丙醇或 1,3-二氧杂环己烷[6]。



4.1.2　非经典碳正离子

按照 Brown 和 Schleyer 的定义，经典碳正离子指能用个别的 Lewis 结构式来表示的碳正

离子，其价电子层有六个电子，中心碳原子与三个原子(团)相连。而非经典碳正离子指正电荷离域在三个碳原子之间的桥型碳正离子。

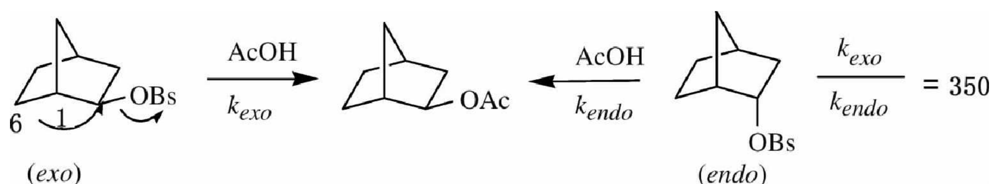
1922 年，Meerwein 在研究莰烯氯化氢加成物重排为异氯代莰的反应时发现，反应随溶剂介电常数的增加而增加。无水 $SnCl_4$、$SbCl_5$、$FeCl_3$、$AlCl_3$ 等 Lewis 酸以及 HCl 可催化该重排。因此提出反应经过 Cl^- 离子的解离形成了碳正离子。1939 年 Wilson 对这一重排反应的溶剂解动力学进行了研究，发现其相对速率常数为一般三级氯代烷的 6000 倍。Wilson 认为，造成显著加速的原因是形成的碳正离子具有两电子三中心的结构。由于正电荷是离域的，能量较低，容易形成，因而导致了溶剂解的显著加速。



非经典碳正离子是否存在引起了不少的争论。Winstein 在 1949 年研究 2-降冰片基对溴苯磺酸酯的乙酸解反应时发现有以下几个特征：

1）无论外型底物还是内型底物都得到外型产物；

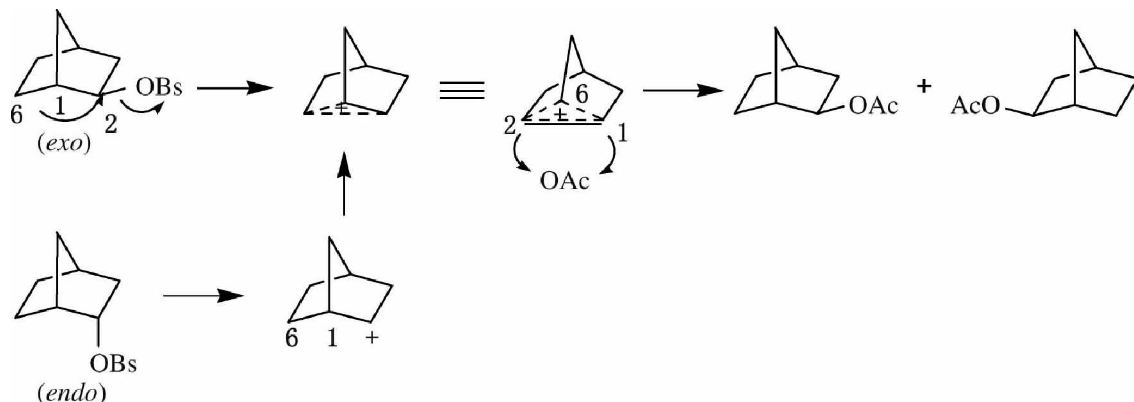
2）反应速率取决于离去基团在 *exo* 或 *endo* 位置，$k_{exo}/k_{endo}=350$；



3）具有光学活性的外型底物溶剂解得到完全消旋的产物，而光学活性的内型底物则给出约 8%的净构型转化产物，即相当于约 54%的构型转化和 46%的构型保留；

4）外形底物的旋光活性消失速率高于溶剂解速率，其比值为 4.6，而在相同的条件下，光学活性的内型底物没有此现象。因此，外型底物的乙酸解速率实际是其内型底物的 350×4.6 = 1610 倍。

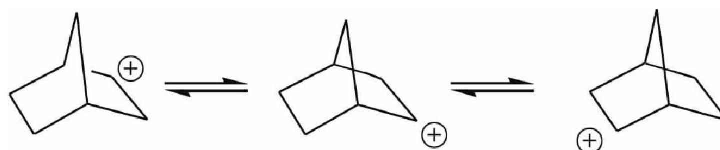
为解释这些现象，Winstein 利用了非经典碳正离子这一概念。外型异构体溶剂解速率(k_{exo})比内型异构体快的原因是 $C_{(1)}—C_{(6)}\sigma$ 键的介入(邻基参与，见 4.1.3)，因而形成非经典的降冰片基碳正离子而加速其反应：



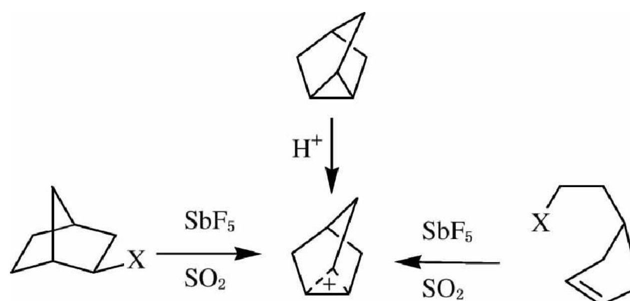
在外型底物中，$C_{(1)}-C_{(6)}\sigma$ 键与离去基呈反式交叉构象，处于有利的位置，容易直接形成非经典碳正离子。在内型底物中，没有此有利条件，因此可能首先形成经典碳正离子，然后再

离域为非经典碳正离子。

Winstein 的非经典式碳正离子的概念得到了绝大多数有机化学家的认可，但也遭到了不少有机化学家的反对。1962 年，Brown 提出了他的不同见解。他认为 k_{exo} 与 k_{endo} 的区别并非 Winstein 所认为的是由于外型异构体的反应特别快，而是由于内型异构体的空间位阻使其反应速率特别慢。Brown 提出，降冰片基碳正离子并不是以非经典式存在而是以经典式存在，但处于快速平衡中：



然而，Winstein 和 Brown 只是从产物分析及立体化学等间接方法来研究降冰片基碳正离子活性中间体，而无法用实验方法直接证实。1970 年前后，Olah 用三种不同的方法制备了降冰片基碳正离子，然后用低温 NMR 的方法对它的结构进行了详细研究，为非经典式降冰片基碳正离子的存在提供了丰富而直接的证据。Olah 使用其他图谱如 IR、Raman、ESCA 等方法更进一步证实了非经典式降冰片基碳正离子是可以存在的。



究竟是形成经典的碳正离子还是形成非经典碳正离子，主要取决于它们两者相对的稳定性。2-苯基降冰片基碳正离子由于苯环的共轭作用，具有经典的敞开的碳正离子。2-甲基降冰片基碳正离子在性质上介于经典和非经典之间，有部分的 σ 电子离域作用，具有较弱的桥式结构。



经典的敞开的碳正离子　　**部分桥式非经典碳正离子**

4.1.3　邻基参与效应

邻基参与效应(neighboring group participation)指在分子中邻近的亲核取代基参与了在同一分子中另一部位上的取代反应。反应的动力学和立体化学会受到邻基参与效应强烈的影响。

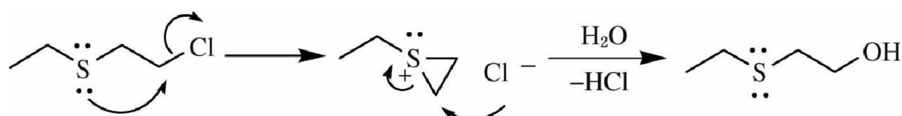
作为一个整体，分子中每一个原子及原子团相互影响。除了通常的电子效应和立体效应外，有时其他取代基或官能团对反应中心也会产生直接的作用。1939 年，Lucas 和 Winstein 等在研究 3-溴-2-丁醇与 HBr 反应时首次提出了邻基参与的概念。现今人们已普遍认为，邻基参与效应是在取代、重排、消除等邻基反应过程中普遍存在的一种现象。通常把由于邻基参与

作用而使反应速率加快的现象称为邻基促进或**邻近协助效应**(anchimeric assistance)。如果邻基参与作用发生在决定反应速率步骤之后,则无邻基促进现象。邻基参与效应,可以从上述的立体化学表现出来,也可以从反应速率(特别快)表现出来。有邻基参与的反应过程一般具有以下特点。

(1)反应速率显著加快

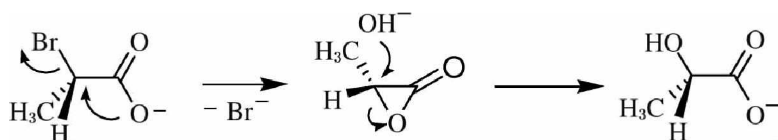
反应物之间发生反应形成化学键时必须进行有效碰撞。当进攻试剂靠近反应中心形成过渡态配合物,活化熵 $\Delta S^{\neq}$ 显著地降低。对于邻基参与的反应,由于取代基处于更加有利的位置而使反应的熵变很小,从而使反应的活化自由能 $\Delta G^{\neq}$ 明显降低。换句话说,因为相邻基团的空间位置合适,而且是分子内的反应,比分子间的反应快。邻基参与使反应速率明显加快。

β-氯代二乙基硫醚的水解比 β-氯代二乙基醚快 10 000 倍以上。这是由于硫与氧相比,其给电子能力和可极化度大许多,C—S 键比 C—O 键的键长更长,硫原子具有较强的亲核性。由于在 β-氯代二乙基硫醚分子中,硫原子处于与反应中心有利的位置,可以借助分子内亲核取代形成张力较大的三元环硫鎓离子中间体,它进一步快速水解开环,生成产物 β-羟基二乙基硫醚。



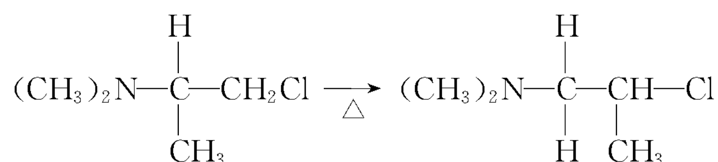
(2) 反应中心的立体化学得以保留

当分子内要形成一个缺电子的碳正离子(除碳外,还可包括氧与氮)时,相邻基团作为一个内部的亲核试剂向这个反应中心的碳进攻,帮助离去基团离去。在饱和碳原子的亲核取代反应中,由于邻基效应是经由分子内进行的分步反应,通常包括两次 S_N2 取代。每一步都发生构型反转,所以总的结果是反应中心的构型保留。例如,光学活性的 α-溴代丙酸在浓 NaOH 的溶液中水解,得到以构型转化为主的产物。但在稀 NaOH 溶液中水解,由于羧基的邻基参与作用,得到构型完全保持的产物:

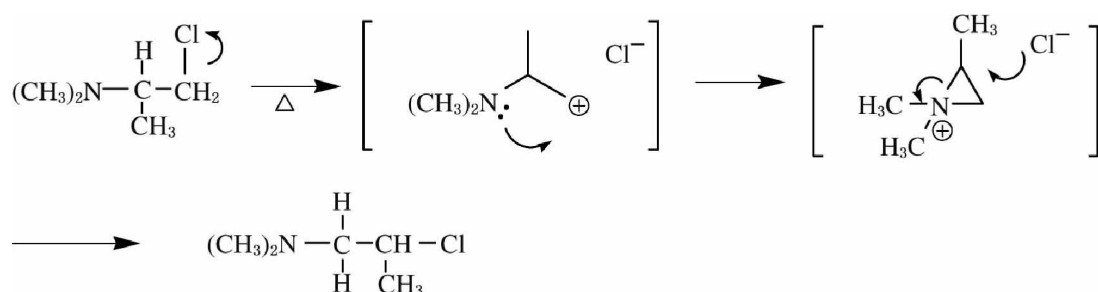


(3) 生成分子重排产物

由于邻基参与形成桥状离子,在第二步的亲核进攻中有两个位置可以选择。既可以是原来连有离去基团的碳原子,也可以是参与形成桥环的另一原子。因此,在邻基参与的反应中会观察到重排产物的生成。在下列反应中,甲基从氮原子的 α-位重排到 β-位。



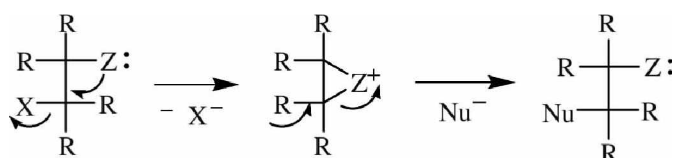
该反应实际上是先离去 Cl^- 离子,产生 2-二甲氨基取代的烷基碳正离子,然后氨基亲核进攻得到环亚乙胺。Cl^- 离子再进攻环亚乙胺的高取代环碳原子,导致开环而形成重排产物。



能发生邻基参与效应的基团主要包括含有未共享电子对的原子或原子团、具有 π 键的芳基、碳碳双键等不饱和基团，甚至于 C—C 以及 C—H σ 键。它们分别被称之为 n-、π-、σ-参与作用。

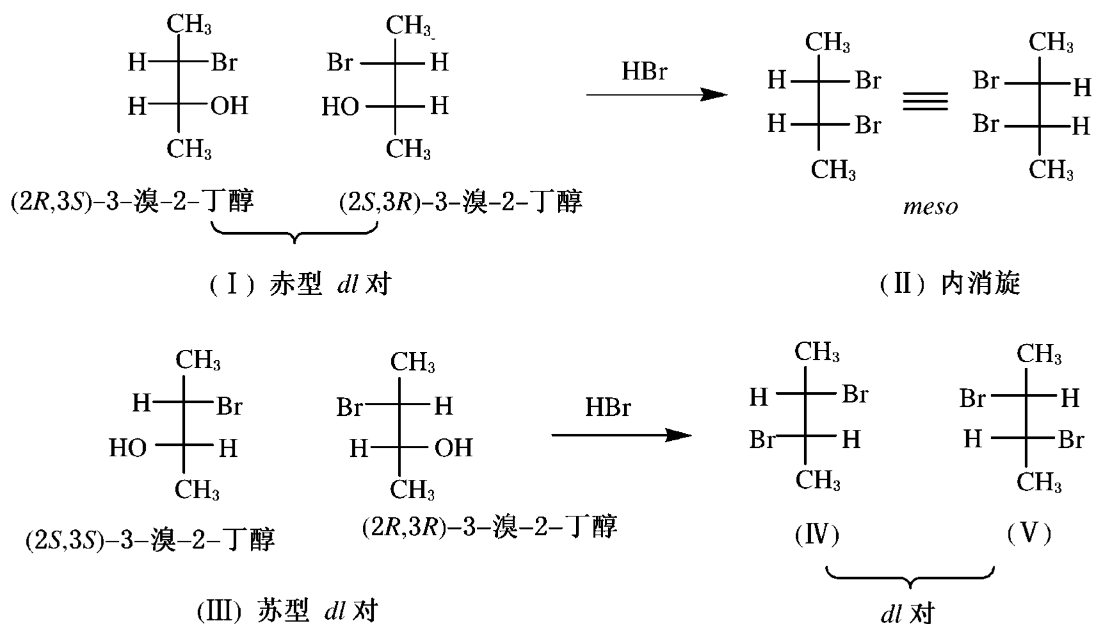
(1) n-参与作用

当一些化合物的分子中在离去原子或原子团的 β 位(甚或更远)具有未共享电子的原子(团)时，这类化合物在(亲核)取代反应过程中会出现构型保留现象。



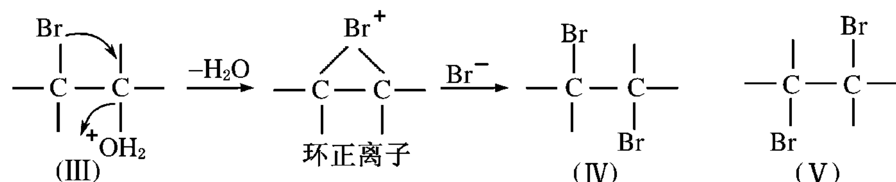
邻近的原子或原子团 Z 比外部的亲核试剂 Nu 更易靠近取代反应的中心，而 Nu 必须进行有效的碰撞才能进行反应，分子内反应比分子间的反应具有较小的活化熵，因此反应的第一步是邻近发生 Z 基团的分子内亲核取代。第二步为外部亲核试剂 Nu 将 Z 基团推出。

有 n-参与作用的 β-取代基包括 CO_2^-，OCOR，COOR，COAr，OR，OH^-，O^-，NH_2，NHR，NR_2，NHCOR，SH，RS，S^-，I，Br，Cl。最早观察到的邻基参与效应是卤素参与的反应。例如，当有光活性的赤型的 3-溴-2-丁醇(Ⅰ)用浓氢溴酸处理后，得到赤型的内消旋的二溴化物(Ⅱ)，而当有光活性的苏型的 3-溴-2-丁醇(Ⅲ)用浓氢溴酸处理，则得到苏型的外消旋体二溴化物(Ⅳ)、(Ⅴ)：



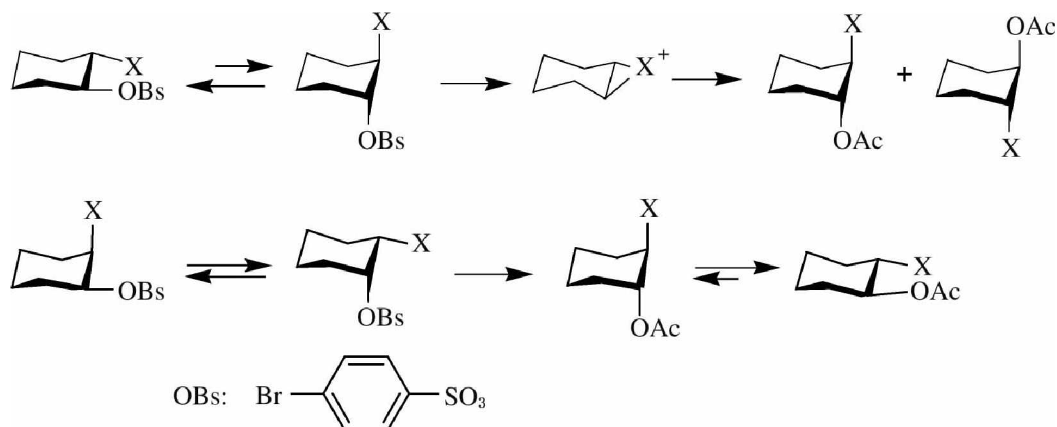
反应的结果是产物保持了反应物的构型。当(Ⅲ)形成(Ⅳ)时，两个手性碳构型均不变，而

当形成(Ⅴ)时,两个手性碳构型均发生转化。这是因为 β-位的溴参与醇羟基的反应。形成的中间体环正离子是对称的。外部的亲核试剂进攻形成产物,相邻基团可以通过环正离子迁移到离去基团的碳上,这时两个手性碳的构型均转化,如相邻基团仍回到原来位置,两个手性碳的构型均不变:

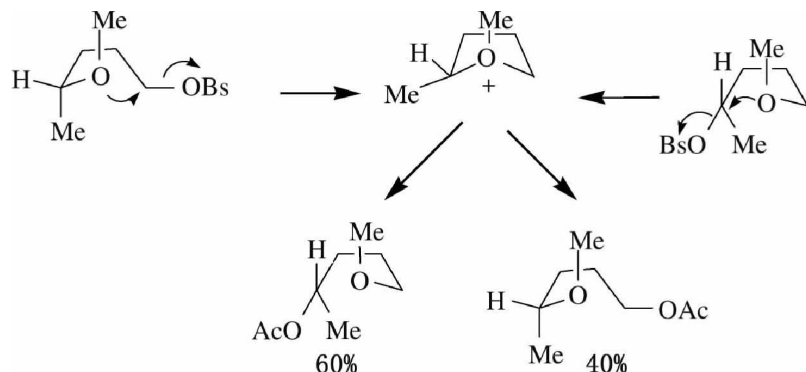


如果没有邻位 Br 原子的参与作用而通过开链的碳正离子的话,则 Br^- 可以从碳正离子的任何一面进攻,导致等量的立体化学保持和反转。

卤素的参与能力大小为 I > Br > Cl,与它们的亲核能力大小一致。例如,反式的对溴苯磺酸 2-卤代环己醇酯的乙酸解反应与相应的顺式酯相比,不同的卤素反映出不同的反应速率比。卤素为氯时的反式与顺式的相对速率之比为 1,则卤素分别为溴与碘的这一相对速率之比分别为 270 和 1×10^6。从反式的酯得到反式构型保留的产物,并且从光学活性的反应物得到的是外消旋产物。而从顺式的酯得到反式构型的产物。这是因为前者包含有卤素参与作用,而后者则是通过 S_N2 反应完成的,没有卤素的邻基参与作用。

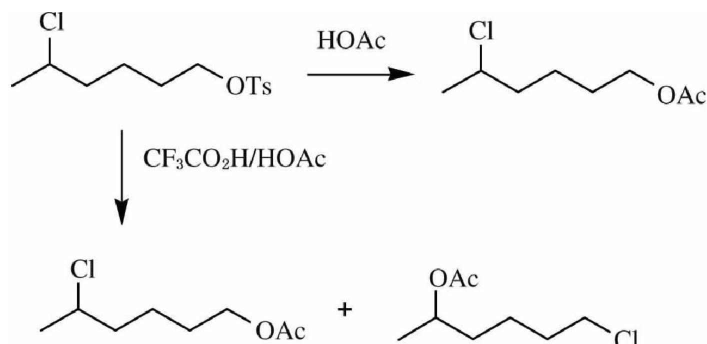


对溴苯磺酸 4-甲氧基-1-戊酯与相应的 5-甲氧基-2-戊酯乙酸解时,给出同样比例产物的混合物。这表明,它们的反应过程由于甲氧基的邻基参与作用,经历了同样的中间体。



氯的亲核能力很弱,因此其邻基参与能力非常小,仅在溶剂分子不受干扰的情况下才显示出来。例如,对甲苯磺酸-5-氯-2-己酯在乙酸中进行溶剂解时,氯不显示出邻基参与作用。而

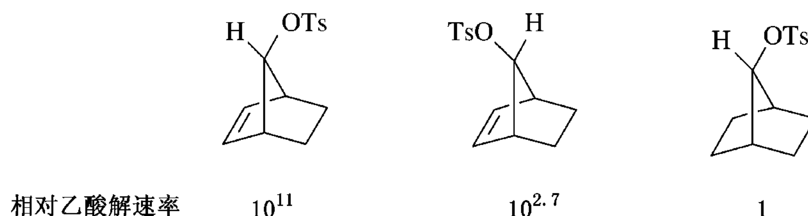
在亲核性较弱的三氟乙酸中进行乙酸解时，氯的邻基参与成为主要的反应途径。



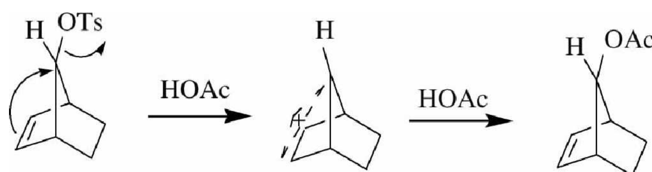
（2）π-参与作用

上述 n-邻基参与作用的基团具有未共享电子对的原子或原子团，作用方式均是通过分子内的亲核进攻而引起。下边介绍碳-碳双键以及芳基的 π-键的邻基参与作用。

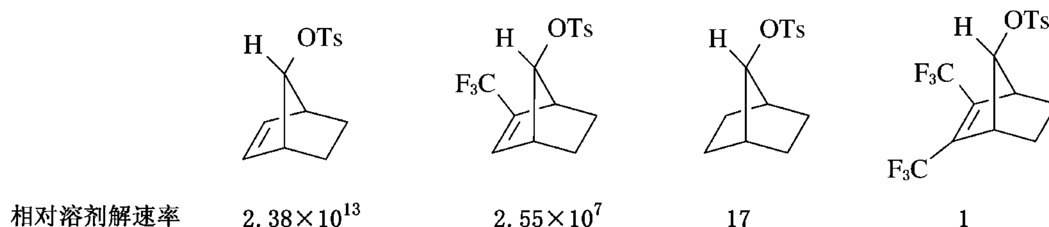
1）C═C 双键作为邻基　C═C 双键的邻基参与作用最有力的一个证据就是反-7-降冰片烯基对甲苯磺酸酯的乙酸溶剂解相对速率比相应的饱和化合物快 10^{11} 倍，而且构型保留。而顺式酯的乙酸溶剂解相对速率仅比相应的饱和化合物快 $10^{2.7}$ 倍，得到构型反转的产物。



C═C 双键在反应过程中，π 电子通过类似于 S_N2 反应方式与 7 位上的空 p 轨道作用，形成同**烯丙基非经典碳正离子**（homoallylic carbonium ion）。C═C 双键处于 OTs 离去基反位的更易发生这种邻基参与作用。

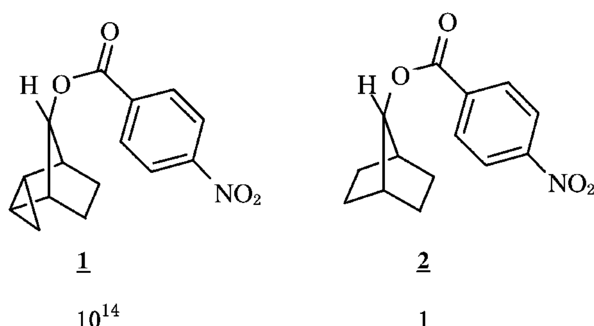


C═C 双键的参与作用大小与其 π-电子密度密切相关。双键上连有吸电子基，降低了 π-参与作用。请比较下面四个对甲苯磺酸酯的相对溶剂解速率。

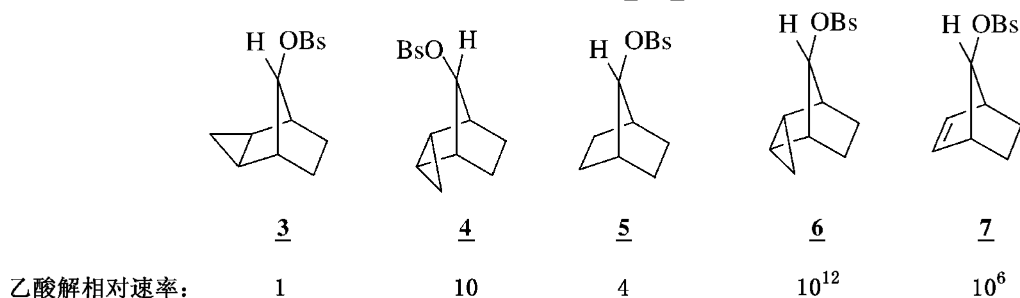


当连有两个强吸电子基团 CF_3 后，其溶剂解速率甚至比相应的饱和化合物还要慢许多。

2）环丙基的参与作用　环丙烷环的一些性质非常类似于 C═C 双键。当处于适当的位置时，环丙基也能发生邻基参与作用。例如，内型的反-三环[3.2.1.$0^{2,4}$]辛-8-对硝基苯甲酸酯 **1** 的溶剂解速率比无环丙烷环的化合物 **2** 快 10^{14} 倍。



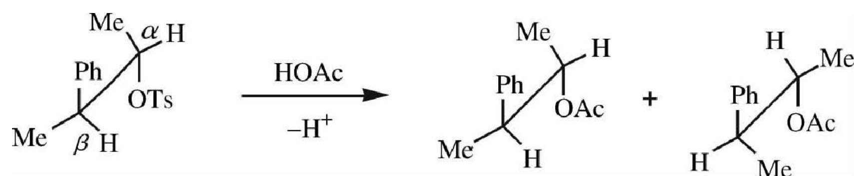
再如，对溴苯磺酸酯 3～5 的乙酸溶剂解反应。化合物 4 的溶剂解仅比化合物 5 快约 5 倍，而化合物 3 的溶剂解比化合物 5 慢 3 倍左右。这也反映出环丙基只有当处于适当的位置时才有可能发生邻基参与作用。反应速率以离去基和环丙基处于 *endo-trans* 时的邻基参与作用最强，甚至比双键的作用还要强。此时环丙烷从背后进攻离去基，其上的弯曲键与正在形成的碳正离子中心空的 p 轨道正交共轭。请比较化合物 3～7 的溶剂解相对速率。



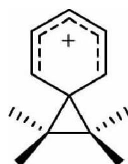
环丁烷环也能表现出邻基参与作用，但相对比较小。

3）芳基的参与作用　很多实验事实表明，处于 β 位的芳基能发生邻基参与作用。芳基（主要是苯基）的邻基参与效应比一般的双键要弱。

L-苏型-3-苯基-2-丁基对甲苯磺酸酯的乙酸溶剂解产物中 96%仍为苏型，且两个苏型产物的量相同，得到外消旋体混合物，构型转化的赤型产物仅有 4%。若在甲酸中进行溶剂解，则构型转化的赤型产物更少。

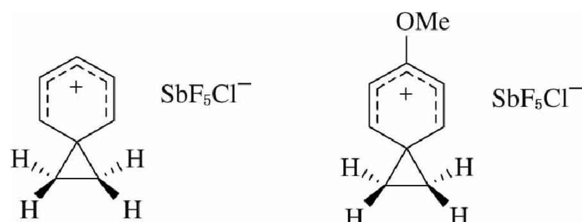


因此我们可以得出结论，苯基的邻基参与作用导致构型保留。反应过程中形成了非定域的螺环[2.5]-型碳正离子（苯鎓离子）。这种情形与前面讨论的 3-溴-2-丁醇与浓 HBr 的反应非常类似。

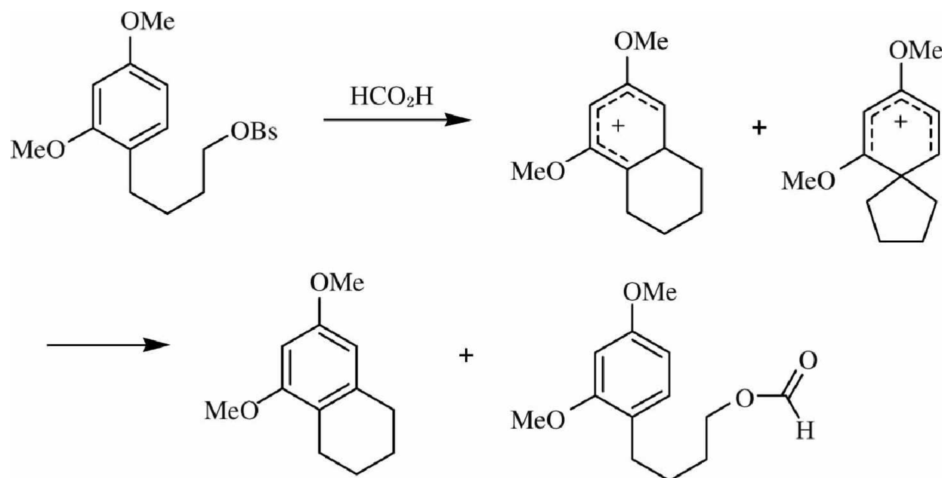


已有证据表明，苯鎓离子，尤其是苯环上带有推电子基团的苯鎓离子在超酸介质中是稳定的。NMR 测试说明它们与苯环的亲电取代反应的中间体类似。某些苯鎓离子的盐的溶液比

较稳定，可以用 NMR 进行研究，例如：



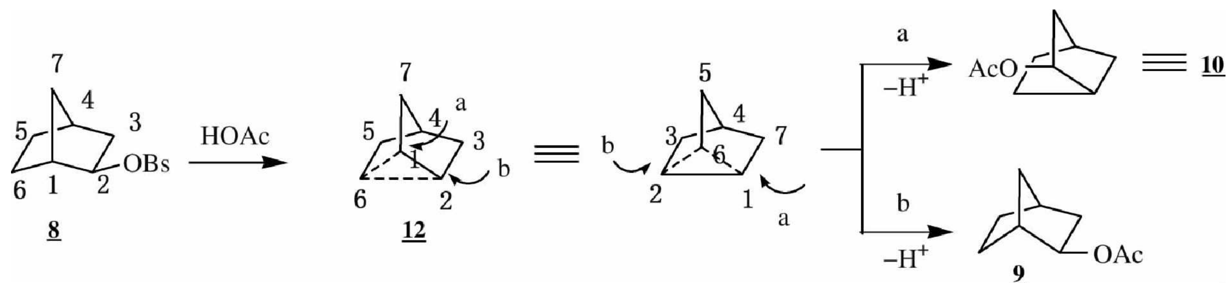
远距离的苯基参与作用也有报道，例如：



(3) σ-参与作用

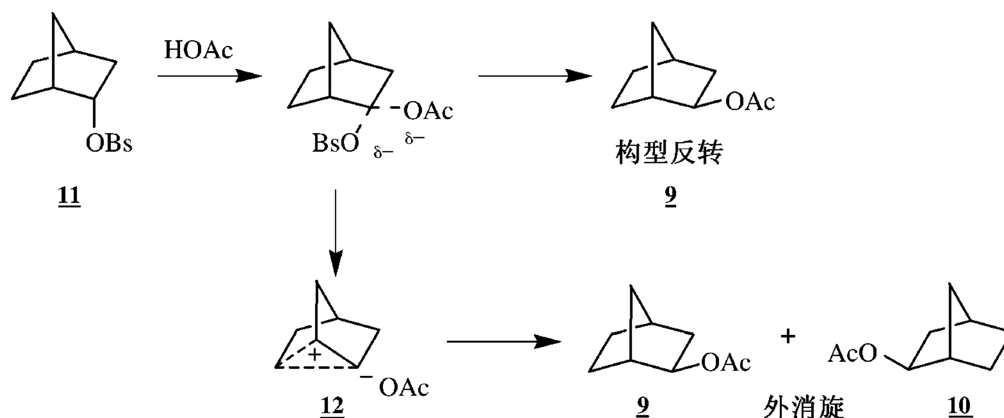
Winstein 及 Triflan 在对 2-降冰片基对溴苯磺酸酯的乙酸溶剂解的研究中发现了两个主要的实验事实。一是具有光学活性的 *exo*-2-降冰片基对溴苯磺酸酯 **8** 的乙酸解反应产生两个外型的乙酸酯的外消旋体混合物 **9** 和**10**，没有内型产物的生成；二是 *endo*-2-降冰片基对溴苯磺酸酯**11** 的溶剂解比较慢，$k_{exo}/k_{endo}=350$。

许多[2.2.1]双环体系的溶剂解也发现了类似的 k_{exo}/k_{endo} 高比值。对此，Winstein 及 Triflan 认为，外型反应物 **8** 的 1,6-C—C σ 键与 OBs 基处于对位交叉构象，容易发生邻基协助作用，促进 OBs 基的离去，形成非经典碳正离子 **12**。将 **12** 以 C(1)—C(4)为轴旋转 120°可以看出，**12** 是非手性的，1 与 2 位受到亲核试剂进攻的概率相同，而且从外向的位置进攻更为有利，由此得到外消旋体混合物 **9** 和 **10**。而在内型反应物 **11** 中，1,6-C—C σ 键所处的位置不利于从 OBs 基团的背后进攻，因而以“正常”速率进行溶剂解。

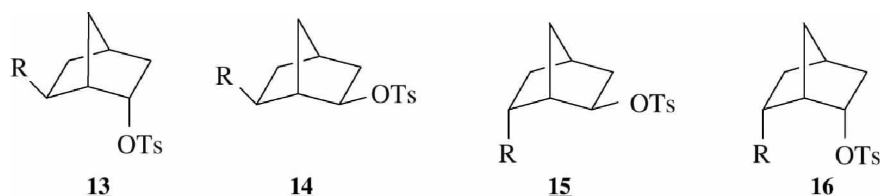


另外，内型的酯 **11** 在溶剂解时产生 3%～13%（取决于所用溶剂）超额的转向。这一现象可以通过以下两个相互竞争的过程解释。一是内型的酯 **11** 通过非经典碳正离子，生成外消旋混合物，另一种是溶剂分子从外向方向进攻，通过类似于 S_N2 的反应机制得到构型反转的取代

产物。前者是主要的反应形式，但由于后者的存在导致超额的转向。

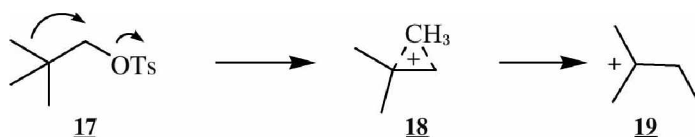


1982年，Grob在对一系列6位具有取代基的2-降冰片基对甲苯磺酸酯 **13**～**16** 的溶剂解反应研究中发现，溶剂解反应的相对速率和产物受该取代基的电子和立体效应的影响。例如，对于内型的酯 **13** 与外型的酯 **14**，当R为 *t*-Bu时 $k_{14}/k_{13}=2388$，当R为H时外型的酯仍比内型的酯具有更大的溶剂解速率，$k_{14}/k_{13}=425$。而当R为Br时，内型的酯更易反应，此时 $k_{14}/k_{13}=0.37$。

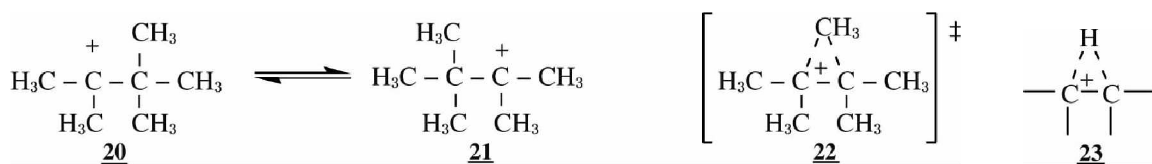


它们的立体环境并无显著的差异，所以很难通过Brown提出的溶剂解的张力学说来解释。但可以通过1,6-C—C σ键的参与作用及C(6)上的R取代基的电子效应对这种参与作用大小的影响来进行解释。外型的酯与内型的酯的溶剂解速率比高，意味着σ键的参与程度高，而低的速率比则意味着参与作用低。这也反映出C(6)上的R取代基的电子效应对1,6-C—C σ键的参与作用具有显著的影响。

对于开链体系中的C—C σ键能否发生邻基参与的问题也进行了许多研究。例如，新戊基对甲苯磺酸酯 **17** 的乙酸解几乎完全重排为 **19**，同时有10%～15%的环丙烷衍生物生成，表明有类似于 **18** 的离子生成。**18** 可看成为质子化的环丙烷。但对于 **18** 是反应过程中的中间体还是一个活泼中间体，以及旧键的断裂和新键的形成是分步进行还是协同进行等，仍有不少疑问。

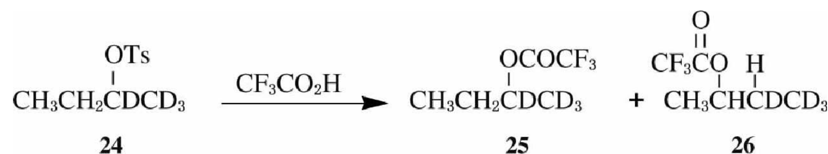


Olah对碳正离子 **20** 的^{1}H NMR、^{13}C NMR以及Raman谱的研究表明，**20** 是与 **21** 处于快速的动态平衡之中，虽然可以断定 **20** 与 **21** 是通过 **22** 而相互转变的，但 **23** 应当只是一个过渡态而非中间体。



C—H σ 键能否发生邻基参与的问题与上述讨论的甲基参与的问题类似。我们知道，H 原子可以发生迁移。但对于 C—H σ 键是否在离去基的离去过程中能够产生参与效应，以及诸如**23** 那样的离子是中间体还是过渡态等问题，仍有不少疑问。

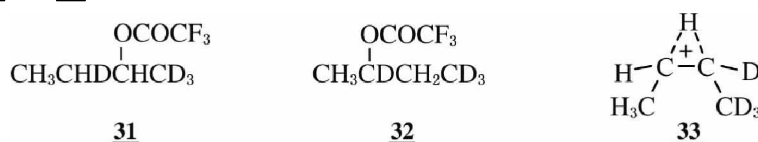
氘代的仲丁基对甲苯磺酸酯 **24** 在亲核能力较弱的 CF_3CO_2H 中进行溶剂解，得到三氟乙酸酯 **25** 和 **26**。



假如没有 C—H 键的参与(纯 S_N1 或 S_N2)，则应当仅产生 **25**。另一方面，如果反应只包括开链的碳正离子并发生 H 的迁移时，就会存在下面 **27**～**30** 共 4 个碳正离子的重排。



那么，产物中除了 **25** 和 **26** 外，还应当有 **31** 和 **32**(分别衍生于 **29** 和 **30**)。实验表明，只得到了 **25** 和 **26**，所以可以推测有桥式离子 **33** 的生成。溶剂分子进攻化合物 **24** 的 2 和 3 位机会均等，产生 **25** 和 **26**。



4.2 碳负离子

含有一个三价碳原子和一个负电荷的离子称为碳负离子[7,8]。碳负离子是最早被确认的一种活性中间体。许多有机反应，包括 E1cb 消除反应、芳香族亲核取代、烯醇负离子的互变异构等反应中都有碳负离子的产生。由于碳负离子都有一对未共享电子，因此具有亲核性能，是典型的碳亲核试剂，容易与各种亲电试剂进行反应。碳负离子与亲电型碳的反应，是重要的构建碳-碳键的反应。

4.2.1 碳负离子的结构、生成和稳定性

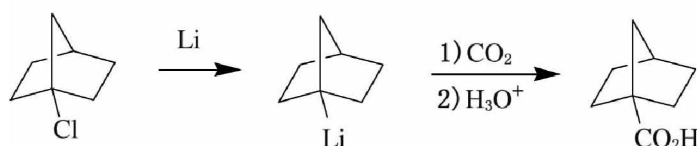
一般说来，碳负离子有两种可能的结构。一种是平面型的构型，中心碳原子采取 sp^2 杂化，形成三个 σ 键，未共用电子对占据 $2p_z$ 轨道，与三个 σ 键所在的平面垂直。另一种则是角锥型，中心碳原子采取 sp^3 杂化，其中三个 sp^3 轨道与其他原子形成 σ 键，未共用电子对占据一个 sp^3 杂化轨道。



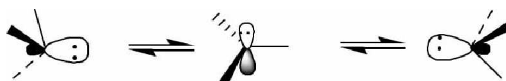


sp^2 杂化，平面型　　　　sp^3 杂化，角锥型

在角锥型结构中，孤电子对位于 sp^3 杂化轨道中，s 成分占 25%，比 p 轨道更靠近原子核，因此前者的能量较低。另外，孤电子对与另三个与负碳原子的 σ 电子间的斥力相比平面结构而言更小。在一般情况下，角锥型结构是碳负离子的有利构型。因此，角锥型的碳负离子是很容易形成的。



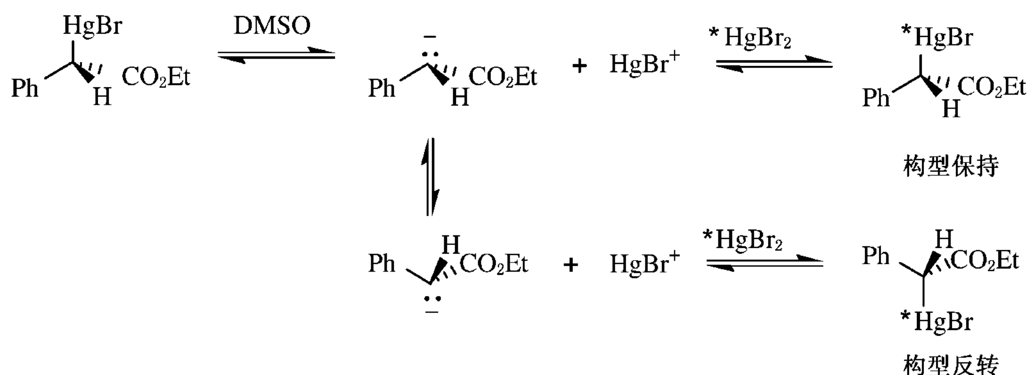
与氨类似，角锥型可通过平面结构互相迅速地转化。所以，即使碳负离子连有三个不同的基团，也不具有手性。但在一定条件下，环丙烷衍生物等少数例外的体系，可以形成光学活性的碳负离子。



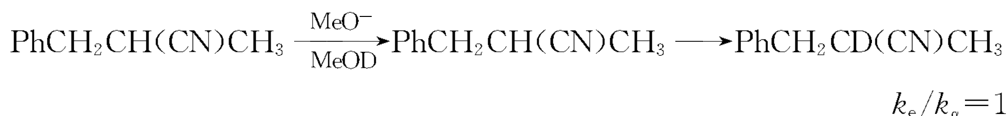
例如，当 2-辛基锂与二氧化碳在−70℃反应时，产物中 60%构型保持不变，40%构型发生改变即得到 20%光活性的产物。但在 0℃反应时得到的是消旋产物。

角锥型的 2-辛基碳负离子在形成后发生快速的构型反转，快速达到平衡。在−70℃反应，由于温度较低，这种快速的构型反转尚未达到平衡时，二氧化碳就对 2-辛基碳负离子进行进攻，从而生成构型保持大于构型反转的产物。但当反应温度升至 0 ℃后，2-辛基碳负离子一旦形成很快发生构型反转，在二氧化碳进攻之前已达到平衡，所以生成等量的构型保持和构型反转产物，最后得到外消旋产物。

α-溴汞基取代的苯乙酸乙酯与 $HgBr_2$ 在 DMSO 中的反应表明，反应速率与 $HgBr_2$ 的浓度无关，其动力学方程为 $r = k_1[RHgBr]$，符合单分子机理，生成碳负离子是决速步骤。采用光学活性的反应物发生消旋化。若采用含有放射性汞的 $^*HgBr_2$ 进行反应，则发生同位素交换。研究还表明，同位素交换与消旋化速率相等。如果构型转化的速率较慢的话，应当发生构型保持或部分保持。



在下面碱催化的 H—D 交换反应中也观察到了碳负离子的反转现象。



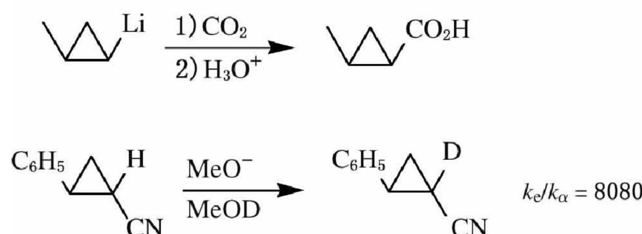
$k_e/k_\alpha=1$

其中 k_e 为 H—D 交换的速率常数；k_α 为发生外消旋化的速率常数。$k_e/k_\alpha=1$，意味着这是一个外消旋化的过程；$k_e/k_\alpha=0.5$，则表明构型完全转化。而当这一比值无穷大时，则反应中构型完全保持。上述反应是一个外消旋化的过程。

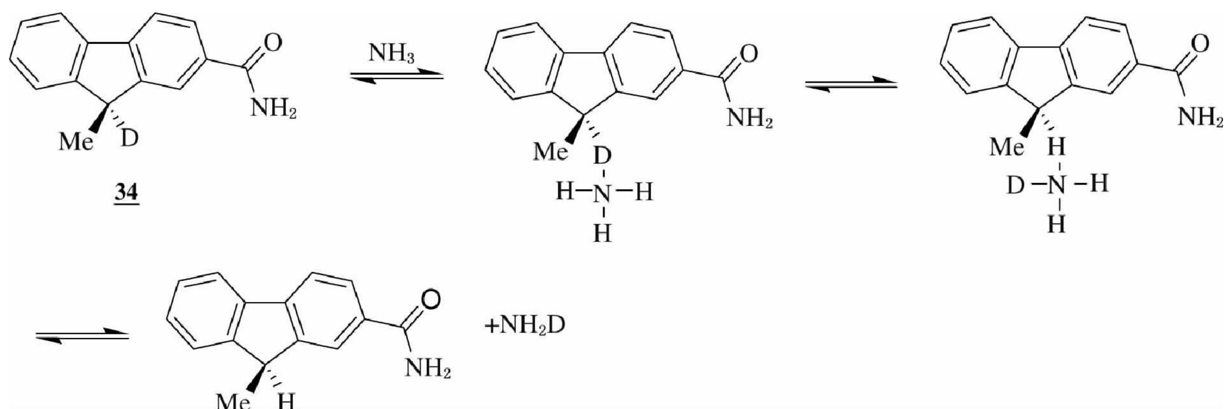
（1）决定取向的因素

决定取向的因素包括四方面。

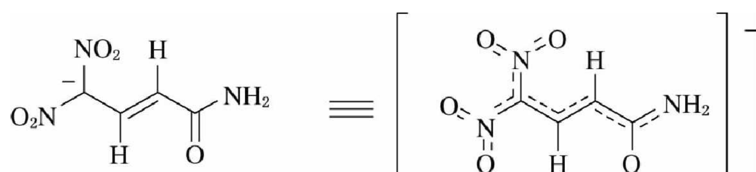
1）底物的结构　对于三元环碳负离子，由于在反转过程中需要经过 120°的平面排布，这对环丙烷这种小环而言将伴随着张力的增加。因此，环丙烷碳负离子构型转化的能垒非常高，反转极为困难，在反应中构型一般可以保持。例如



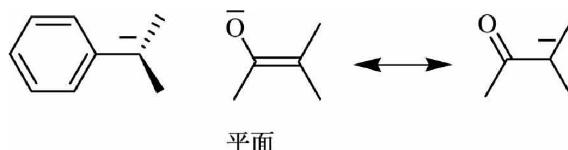
2）碱及其溶剂的影响　产生碳负离子所用的碱和溶剂对碳负离子的立体化学也有明显的影响。对光学活性的 9-甲基芴 **34** 的 H—D 交换进行了研究。发现溶剂为 THF、NH_3 或伯胺为碱时，得到构型保持为主的产物，$k_e/k_\alpha=148\gg1$。究其原因，可认为 THF 类溶剂具有较低的介电常数和较低的极性，生成的碳负离子和铵离子紧密成对，去质子以及再质子化在同一边、同一铵离子上发生，碳负离子此时是平面的。而当反应在 DMSO 等极性较大的溶剂中进行时，溶剂化的离子对占优势，每进行一次交换都发生完全的外消旋化，$k_e/k_\alpha=1$。而在 NaOMe/MeOH 中，溶剂为极性质子溶剂，可以很方便地从溶剂中获得，质子从一边离去时可同时从另一边发生质子化，因而得到发生部分反转的产物，$k_e/k_\alpha=0.84$。



3）共轭效应　如果碳负离子能与相邻的不饱和体系共轭，则平面构型可转变为有利构型。例如，二硝基丁烯酰胺负离子是一个共轭体系，经 X 衍射测定，是一个完全的平面结构。



当碳负离子连有 Ph，C═O，CN，NO_2 等吸电子基团时，由于这些基团能够通过共轭分散负电荷，一般取平面结构，具有较低的反转能垒。$k_e/k_\alpha=1$ 也说明了这一推断，再比如



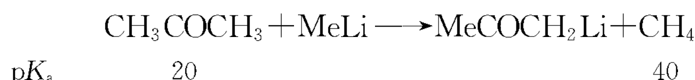
4) 反离子的影响　碳负离子的平面结构还会受到溶剂化和阳离子对的影响。例如 7-苯基降冰片烷基负离子**35** 的结构，当反离子为 K^+ 或 Cs^+ 时是平面的，而当反离子为 Li^+ 时仍为角锥型。这可能是因为 Li^+ 具有较高的极化率，静电稳定化作用也比较强，C(7)上的负电荷可以很好地定位。较大共价性的 C—Li 键的存在使得这一碳负离子仍采取角锥形。在二羰基桥头负离子 **36** 中，由于不能与羰基发生共轭，所以也是角锥形的，其 C—H 酸性也远小于一般的 1,3-二羰基化合物。



(2) 碳负离子的生成方式

碳负离子的生成方式可大致归为以下几种方式。

1) 碱夺氢　从碳原子上移去一个质子是最常用的一种方法。在 E1cb 反应中(参见 12.1.3)，第一步通常为此类反应。当没有能使碳负离子稳定的基团时，从 C—H 键夺质子比较困难。碱夺氢是一个简单的酸碱反应。选用什么样的碱需要比较其 pK_a 值，反应总是由较强的酸与较强的碱作用，生成较弱的酸与较弱的碱，例如

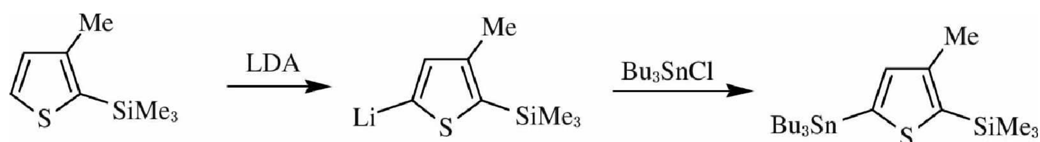


$$\underset{20}{CH_3COCH_3} + MeLi \longrightarrow MeCOCH_2Li + \underset{40}{CH_4}$$

pK_a　20　40

丙酮的酸性比甲烷强得多，所以可以用甲基锂试剂产生丙酮基锂，反之则不行。

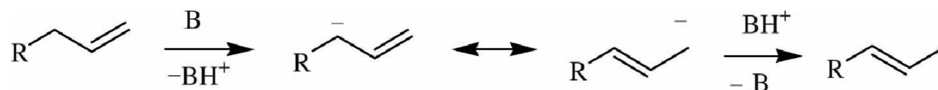
Me^-，Et^-，NH_2^- 等类碱既有亲质子性又有亲核性。因此将它们作为碱来夺取氢时易发生亲核加成等副反应。t-BuO^-，H^- 是一些较好的亲质子碱，亲核性却较弱。$Pr^i_2N^-Li^+$(LDA)，$(Me_3Si)_2N^-Li^+$(LHMDS)、$(Me_3Si)_2N^-K^+$(KHMDS)、异丙基环己基胺基锂(LICA)等碱，空间障碍大，无亲核性，称为**非亲核性碱**，在有机合成上有广泛的应用。例如，



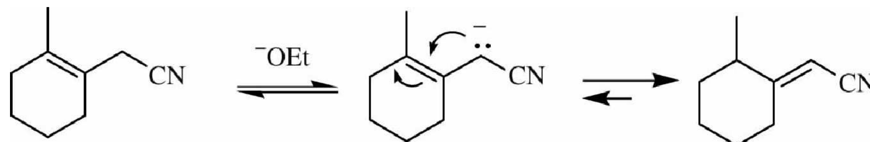
我们在用碱夺质子以产生碳负离子时，应注意选取合适的碱，避免亲核加成等副反应的发

生。

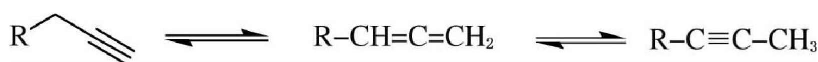
共轭的碳负离子在再质子化时,有时会导致双键移位。如果产物比原来的底物稳定,则反应容易进行。这一反应称为**质子移变**(prototropic rearrangement)。



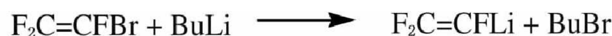
例如,β,γ-不饱和腈在碱的作用下,重排为更稳定的共轭体系。质子移变的反应速率可用来测定介质的碱性。

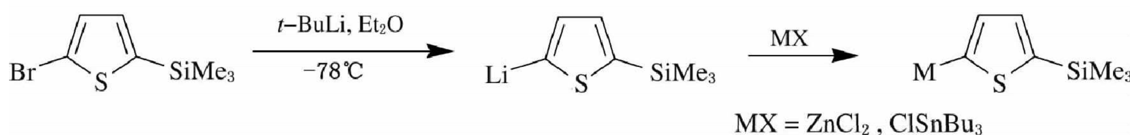


在碱的作用下,叁键也可以移位,但一般是通过连二烯而进行的。

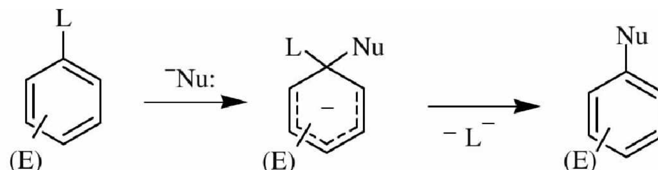


2)金属-卤素交换 金属-卤素交换反应可以产生碳负离子。例如:

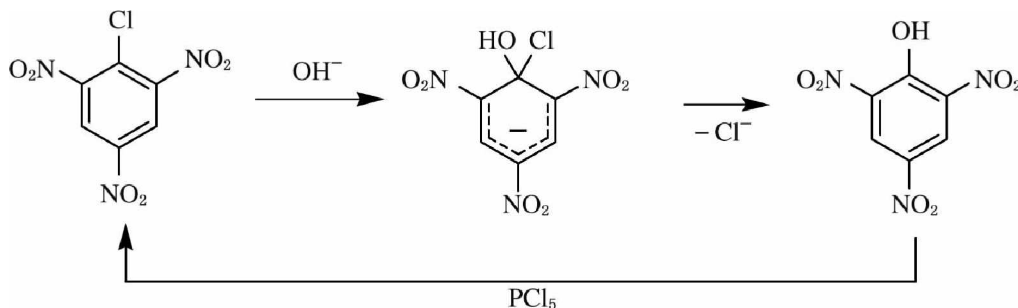




3)芳香族亲核取代 芳烃的亲核取代反应(参见9.2.1)有两种典型的机理。一种是加成-消除机理,另一种是消除-加成机理。后一种机理首先产生苯炔中间体。在加成-消除机理中,通过亲核试剂的加成形成环己二烯负离子,随后消除离去基得到取代产物。

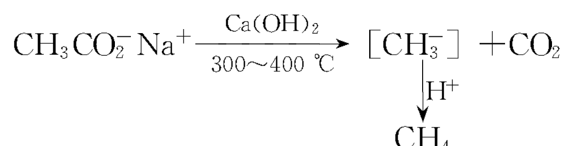


其中,Nu为亲核试剂,L为离去基团,E为吸电子基,如—CN,—NO_2,—SO_2R,—SO_2CF_3,CF_3等。一般E越多,生成的环己二烯负离子越稳定,反应也越容易进行。例如,2,4,6-三硝基氯苯,也叫苦基氯,其性质相当于苦味酸的酰氯,在常压、室温条件下即可与稀碱水溶液反应,产生苦味酸。实际上,苦基氯是由苦味酸和PCl_5的反应所获得的。

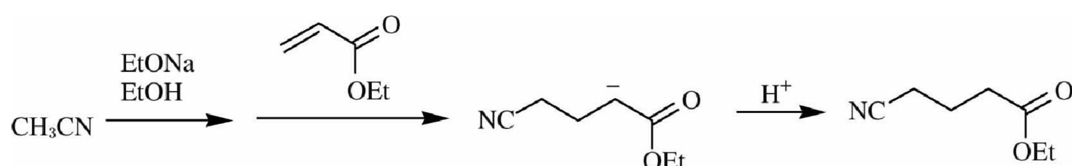


加成-消除机理中形成的环己二烯负离子,有的还可以分离。例如甲醇钾与1,3,5-三硝基苯乙醚形成的环己二烯负离子早在1902年就已经分离出来。此类盐称之为Meisenheimer或**Meisenheimer-Jackson盐**。

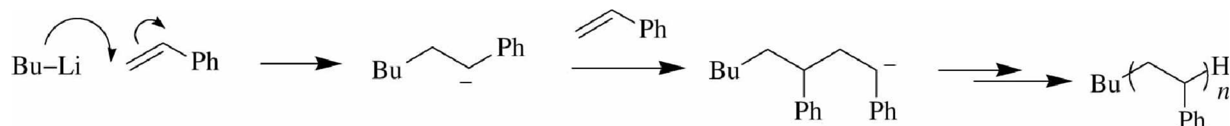
4）脱羧作用　在许多脱羧反应中常产生碳负离子,例如,羧酸盐和碱石灰共热制备饱和烃的反应。



5）碳负离子对双键的加成　碳负离子可以和碳-碳双键或碳-碳叁键加成,即Michael型加成反应,产生新的碳负离子。



以强碱如丁基锂为引发剂,苯乙烯的阴离子聚合也属于这一类型的反应。

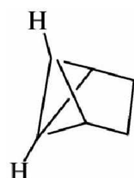


(3) 碳负离子的稳定性

影响碳负离子稳定性的因素主要有以下几点。

1）*s*-特性效应　一般来说,碳负离子中负离子所占轨道的*s*成分越多,碳负离子就越稳定。这是因为杂化轨道的*s*特性增加,减小了方向性和重叠程度,碳的电负性越大,C—H键的氢原子越容易以质子形式离去。HC≡CH,*sp*杂化,pK_a＝25;CH_2═CH_2,sp^2杂化,pK_a＝36.5;CH_3—CH_3,sp^3杂化,pK_a＝42。因此,有如下的酸性顺序:烷烃＜烯烃＜炔烃。相应碳负离子的稳定性顺序为$RC≡C^-$＞$R_2C═CH^-$≈Ar^-＞$R_3C—CH_2^-$。末端炔烃上的氢都有较大的酸性,容易形成具有离子特性的金属有机化合物。

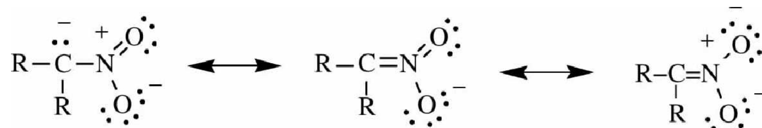
在环状化合物中,结合在小环里的键角较小,具有较大的张力。由于*p*轨道的键角为90°,比sp^3杂化轨道的109°28′小许多,所以成环的C—C键上的*s*成分比一般的sp^3杂化轨道要少,而环外C—H键则具有更多的*s*成分。因此,小环碳负离子的稳定性以三元、四元、五元、六元等依次降低。例如,化合物三环[3.1.0.$0^{2,6}$]中,位于三元环上的两个3°氢最容易离去。



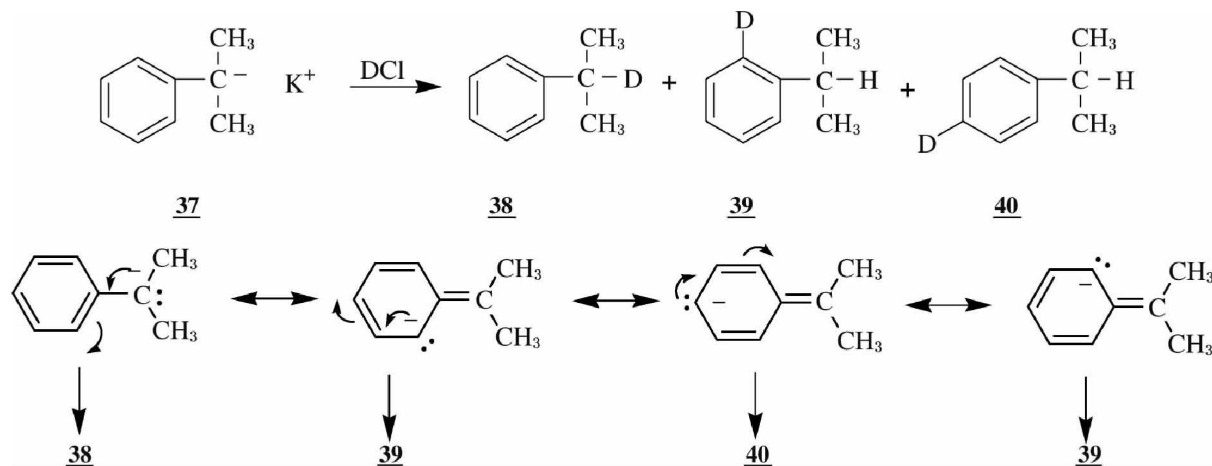
2）诱导与共轭效应　简单烷烃碳负离子的稳定性次序为1°＞2°＞3°,与碳正离子的稳定性次序正好相反。这是由于烷基的斥电子作用所致。烷烃去质子反应的活性顺序为CH_4＞

$RCH_3 > R_2CH_2 > R_3CH$，这里除了电子效应外，立体效应也有很大的作用。因为取代基越多，碱越难接近 α-H，因此反应越不容易。

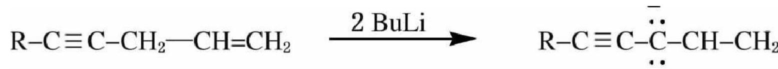
连有吸电子基的碳负离子一般比较稳定。当含 N、O、S 等原子的不饱和基团与碳负离子相连后，除了这些基团所具有的吸电子诱导效应外，负电荷通过向含这些杂原子上共轭离域也提高了稳定性。一些常见的取代基对碳负离子的稳定性大小的作用次序：$NO_2 > RCO > CN \approx CO_2R \approx CONH_2 > SO_2R > SOR > X > Ph > \approx SR >> H > R$。例如，在 α 位有硝基时，对于碳负离子的稳定性的提高有显著的作用。硝基烷形成的碳负离子稳定到足以在水中存在。



当双键或叁键位于碳负离子中心碳原子的 α 位时，由于未共享电子双键或叁键的 π 电子重叠共轭作用而稳定，例如 Ph_2CH^- 以及 Ph_3C^- 都是非常稳定的碳负离子，在溶液中可以长期保存。碳负离子季铵盐 $(C_6Cl_5)_3C^-Bu_4N^+$ 甚至对水或醇都是稳定的。碳负离子钾盐 **37** 在与 DCl 反应后，得到氘代位置不同的产物 **38**～**40**。**39** 和 **40** 的产生是由于苄基碳负离子上的负电荷通过共轭作用而分散到苯环的邻和对位所致，并非简单的亲电取代。



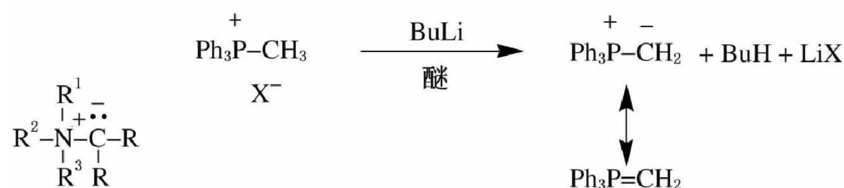
同时位于双键和叁键邻位的亚甲基可两次去质子化得到双负电荷碳负离子[8]。



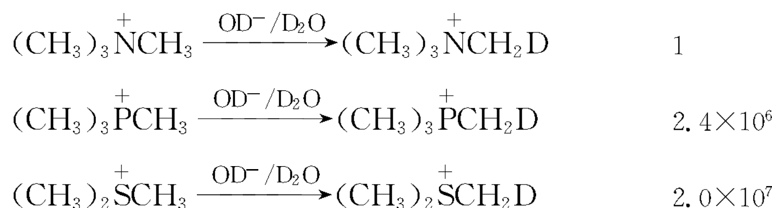
鎓内盐(ylid)是指这样一类化合物，在碳负离子相邻的位置有一个带正电荷的杂原子，一般是 P、S、As、Sb 等有空 d 轨道的原子。

在氮鎓内盐分子中，带有正电荷的氮原子位于碳负离子的中心碳原子的 α 位，由于强的吸电子诱导效应而使碳负离子稳定。反之，当碳负离子中心碳原子的邻近有未共享电子对存在时，由于电子与电子之间强烈的排斥作用，使碳负离子的稳定性下降。

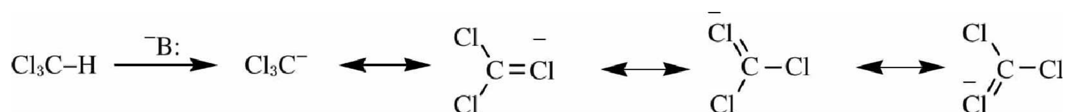
对磷鎓内盐的研究最为彻底，常用于与醛、酮类化合物反应制备烯烃(Wittig 反应参见 11.1.4)[9]。典型的如**三苯基磷鎓甲内盐**(triphenylphosphonium methylide)，可由相应的磷鎓盐脱质子形成。



比较下列三个鎓离子的 H—D 交换相对速率可以看出，尽管氮鎓内盐中氮原子的吸电子能力大于带正电荷的磷和硫原子，但由于磷和硫原子具有空的 3*d* 轨道，相邻碳负离子上的负电荷可以通过 *p* 轨道与 3*d* 空轨道的交盖分散负电荷而使碳负离子得到稳定，但在氮原子上并无 *d* 轨道可以接受电子对。



尽管 F 比 Cl 原子的电负性大，但三氟甲烷的离子化能力比氯仿小得多，这也是因为氟无空的 *d* 轨道，不能像氯那样可以形成 *d*-*p* 共轭分散负电荷。



3）芳香性（4*n*+2 规则）　根据 Hückel 规则，对于具有 4*n*+2 个 π 电子的 4*n*+1 元环的碳负离子是芳香性的，比较稳定，容易形成。同样在 4*n* 元环中具有 4*n*+2 个 π 电子的体系为双电荷碳负离子，也具有芳香性。下面列出一些芳香性碳负离子的离子，它们可以在溶液中存在，或作为固体盐类化合物存在。

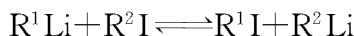


4）溶剂化效应　不同的溶剂对不同的带电荷的碳原子的稳定化作用也不同。碳正离子的溶剂化作用一般是通过带有孤对电子偶极作用而进行的，但碳负离子溶剂化则主要是通过氢键而发生的。因此，极性的非质子溶剂能够溶剂化正离子，但不能很好地溶剂化碳负离子。从而碳负离子在极性非质子溶剂中更加活泼。例如，苯乙炔在几种溶剂中的 p*K* 值分别为：16（乙醚）、21（环己烷）、27（DMSO）。一些常见化合物的 C—H p*K* 值以及在 DMSO 中获得的 pK_{DMSO}值见表 4－1。从表中可以看到，pK_{DMSO}通常比 p*K* 值要大些，这是因为水能比 DMSO 更好地通过氢键使相应碳负离子得到稳定。

表 4-1　常见化合物的 C—H p*K* 及 pK_{DMSO}

C—H 酸	$O_2NCH_2NO_2$	$CH_3COCH_2COCH_3$	CH_3NO_2	$CH_3COCH_2CO_2C_2H_5$	$NCCH_2CN$		
p*K*	3.6	9	10.2	10.7	11.2		
pK_{DMSO}			17.2		11.1		
C—H 酸	环戊二烯	$PhCH_2COCH_3$	$PhSCH_2CN$	$PhCH_2CN$	$PhCOCH_3$	CH_3COCH_3	
p*K*	15				15.8	20	
pK_{DMSO}		19.8	20.8	21.9	24.7	26.5	
C—H 酸	芴	$PhSO_2CH_3$	$PhCH_2SOCH_3$	CH_3CN	Ph_3CH	$PhCH_3$	CH_4
p*K*	20.5			25	33		
p*K* DMSO	22.6	29.0	29.0	31.3	30.6	42	55

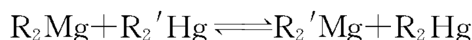
碳负离子的稳定性与其共轭酸的强度密切相关。其共轭酸的酸性越弱，相应的碳负离子的碱性越强，而稳定性越小。因此，通过测定其共轭酸的强度可以了解相应的碳负离子的稳定性次序。碳负离子研究的一个重要方面就是测定相应的碳氢母体化合物的 p*K* 值。DMSO、环己胺等溶剂可以用来产生碱性很强的碳负离子，酸性极弱的烃类化合的 p*K* 值可以用电化学的方法测量。对于非常活泼的碳负离子，其共轭酸的酸性很弱，此时则可以通过金属烃化物和烃的平衡关系利用金属-卤素的交换反应来比较对应的碳负离子的稳定性大小。



$$R^1Li + R^2I \rightleftharpoons R^1I + R^2Li$$

RH 的酸性越强，相应烷基锂化合物 RLi 在平衡中所占的比例越多，即碳负离子越稳定越容易和电正性的锂而不是电负性的碘进行结合。测定上述平衡常数 K 的数值就可知道 R^1H 和 R^2H 的相对酸性。选择适当的 R^1H 和 R^2H，就可以和已知 p*K* 值的 RH 进行比较。通过该方法，测得的一些碳负离子的稳定性次序为：乙烯基＞苯基＞环丙基＞乙基＞丙基＞异丁基＞新戊基＞环丁基＞环戊基。

类似地，可以通过下列平衡进行比较：



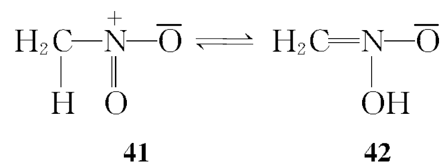
$$R_2Mg + R_2'Hg \rightleftharpoons R_2'Mg + R_2Hg$$

碳负离子越稳定越容易和电正性的镁结合。通过该平衡得到的碳负离子稳定性次序为：苯基＞乙烯基＞环丙基＞甲基＞乙基＞异丙基。

从这两种方法测得的碳负离子稳定性次序基本吻合。可以看出，对于简单烷基碳负离子稳定性次序是甲基＞伯烷基＞仲烷基＞叔烷基。由于场效应的影响，β-碳原子上支链的增加会降低碳负离子稳定性。环丙基碳负离子的稳定性较大，则是由于其环外的化学键具有较多的 s 特性。

另一种测定碳负离子稳定性大小的近似方法是测定 C—H 键与 KND_2/ND_3 体系进行 H—D 交换的速率。这里实际观察到的是动力学速率，不是达到平衡的情况。当碳负离子的浓度非常小而难以测定时，很难通过热力学平衡的方法测定其酸性，而此时用动力学的方法则比较好。二者的次序在绝大多数情况下是一致的，即酸性越大越容易给出质子，在平衡时解离得也越多。但也有例外，例如，虽然硝基甲烷和乙酰乙酸乙酯的热力学酸度接近，但后者的动力学酸度比前者快 1 万倍。这是因为硝基甲烷存在硝基式 **41** 和假酸式 **42** 之间的互变异构，质子的离去和接受速率都比较慢。然而一旦离去质子后，则形成负电荷离域较好的碳负离子。

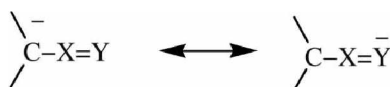
对于乙酰乙酸乙酯，其亚甲基上的氢受到相邻的酯基和乙酰基吸电子诱导效应的共同影响，酸性增大，质子的离去和接受速率都比较容易，形成的碳负离子也可以很好地离域。



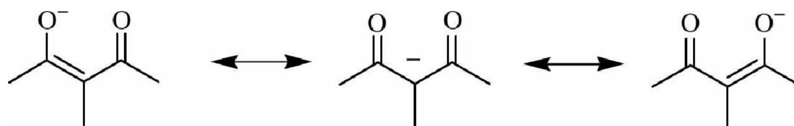
在比较碳负离子的热力学和动力学酸性时，发现了离子对、反离子效应以及溶剂间转移自由能等多种因素对烃类化合物 C—H 酸性的影响。相转移催化技术可以产生高度活泼的碳负离子，反应能够在水和有机溶剂的多相混合体系中进行，在有机合成中取得了很大的成功。

4.2.2 两可负离子的反应选择性

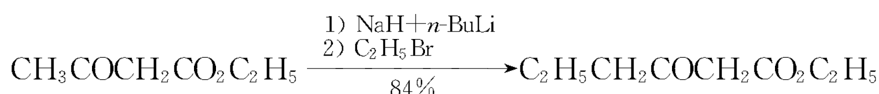
在某些有机分子中，同时具有两个反应的部位，而且这些反应部位往往可以通过互变异构或中介现象而互相联系，我们称这种反应物或试剂具有**两可反应性**(ambident nucleophiles)。它们与含有简单的双官能团的化合物所具有的两个反应位点有着本质的区别。



例如，丙二酸酯、β-酮酸酯、β-二酮等 1，3-双羰基化合物失去质子得到的碳负离子，负电荷可通过共振分布在三个部位。依照反应条件的不同，与亲核试剂的反应可以发生在氧上，也可发生在碳上，从而会得到不同的产物。



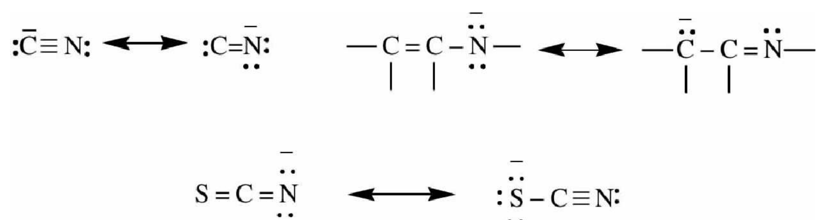
如果碱性足够强，$CH_3COCH_2COCR_3$、RCH_2COCH_2R'之类的 1，3-双羰基化合物与 2 mol 碱作用，可以产生具有两个负电荷中心的负碳离子，也具有两可性，与卤代烷反应会得到非预期的烷基化产物。



$$CH_3COCH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow[84\%]{1)\ NaH + n\text{-}BuLi \quad 2)\ C_2H_5Br} C_2H_5CH_2COCH_2CO_2C_2H_5$$

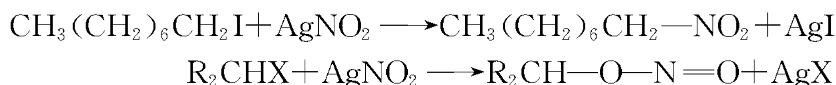
在 α-羰基碳负离子与其烯醇负离子互变异构中，由于氧原子是共振体系中电负性更强的一端，因此，更容易发生 *O*-烷基化。实际上，*O*-烷基化可以伴随 *C*-烷基化发生。影响 *O*-烷基化及 *C*-烷基化的因素很多，包括烷基化试剂的性质、反离子的种类、所用的溶剂、反应体系是均相还是多相、两个反应位点的立体位阻大小等。对于具体的反应，判断究竟是以 *O*-烷基化还是以 *C*-烷基化为主，比较困难。一般说来，使用卤代烷为烷基化试剂、反离子为 Na^+、在醇中进行反应(通过溶剂化使 O 负离子活性降低)，可以得到 *C*-烷基化为主的产物。

此外，亚硝酸根负离子、硫氰酸根负离子、氰负离子以及烯胺类化合物在反应中都有两可选择性的问题。



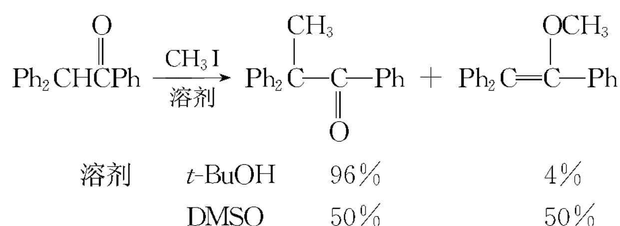
两可反应物或试剂有两个不同的反应中心。因此，在进行化学反应时，具有一定的选择性，其反应选择性遵循软硬酸碱原理（参见 2.3）。例如，在硫氰酸根负离子中，S 原子是较软的一端，而 N 原子一端则是较硬的一端。当 SCN^- 与较硬的亲电试剂酰氯 RCOCl 反应时，易与较硬的 N 端结合生成 R—CO—NCS；而当 SCN^- 与较软的亲电试剂 RI 反应时，易与较软的 S 端结合生成 R—S—C≡N。

再如，亚硝酸根负离子中 O 是较硬的一端，而 N 是较软的一端。由于随着烃基的增加，卤代烃的中心碳原子的硬度也增加。在与亚硝酸根负离子反应时，伯卤代烃主要得到的是硝基化合物，而仲卤代烃则主要得到亚硝酸酯。



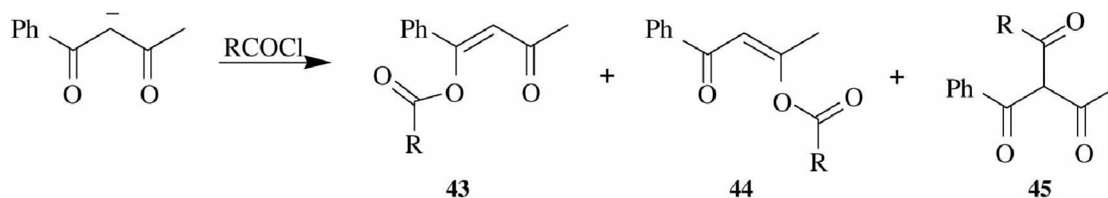
$$CH_3(CH_2)_6CH_2I + AgNO_2 \longrightarrow CH_3(CH_2)_6CH_2{-}NO_2 + AgI$$
$$R_2CHX + AgNO_2 \longrightarrow R_2CH{-}O{-}N{=}O + AgX$$

在质子性溶剂中，由于溶剂化效应和氢键的作用，反应有利于发生在电负性小的原子一端。例如

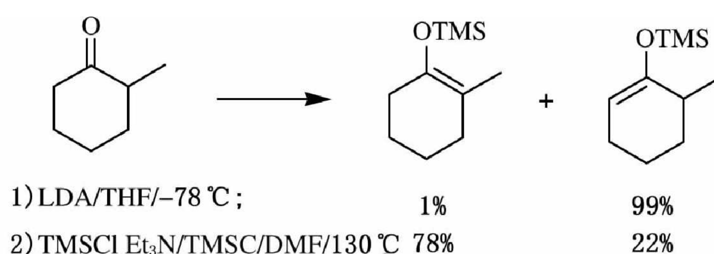


溶剂			
	t-BuOH	96%	4%
	DMSO	50%	50%

提高反应的温度有利于生成更稳定的能量较低的反应产物。例如，在一般条件下苯甲酰丙酮负离子与酰氯反应得到烯醇酯 **43**，温度升高则生成另一个烯醇酯 **44**，而当进一步升高温度时则会产生 C-酰基化产物三酮 **45**。



利用不同的碱可使不对称酮的烯醇化选择性地发生在不同的位置，进而选择性地进行亲核反应。例如 2-甲基环己酮，大位阻、非亲核性强碱 LDA 脱质子化后再与 TMSCl 反应，主要生成的是动力学稳定的、取代基较少的烯醇醚，而以三乙胺作为碱则得到的主要是取代基较少的热力学稳定的产物。

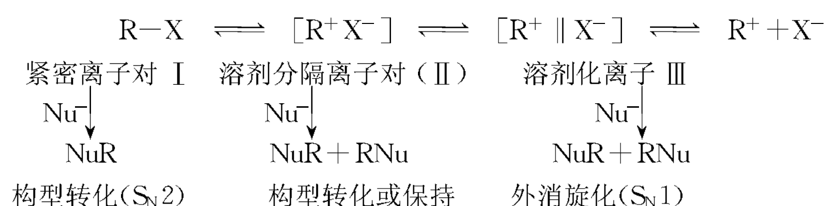


利用这一点，在有机合成中可以选择性地得到烯醇负离子进行其他反应。

4.2.3 离子对

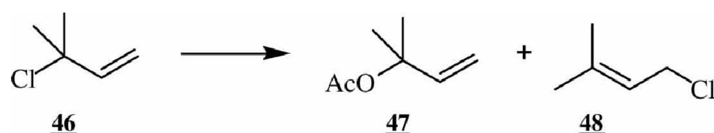
无论是碳正离子还是碳负离子，都不能独立存在于溶液之中。如同碳正离子，在溶液中的碳负离子或者是溶剂化的，或者是与正离子形成离子对[10,11]。实验证明，溶剂、温度、压力、反离子及其他附加物的存在与否对离子对的形成及其存在形式都有影响。例如，曾研究了 $PhCOCH^-CH_3M^+$ 与 EtI 的反应，当 M 分别为 Li、Na、K 时，该反应的半衰期分别为 31×10^{-6}、0.39×10^{-6}和 0.0045×10^{-6}，表明所涉及的碳负离子并不相同。又如，在 THF 中，9-芴基钠在－80℃形成紧密离子对，其 UV 谱的最大吸收位于 355 nm，在室温下 UV 吸收红移至 371 nm，成为溶剂分隔离子对，但溶液仍无明显的导电性，说明仍无游离的碳负离子存在。

在 S_N1 反应中产物并不是通过完全的碳正离子形成，而是通过离子对进行的。根据 Weinstein 离子对机理的解释，反应底物在溶剂作用下的解离是分步进行的。底物分子首先发生共价键断裂形成正、负离子，正、负离子在一起形成**紧密离子对**(intimate ion-pair) Ⅰ，溶剂介入其中形成**溶剂分隔离子对**(solvent separated ion-pair) Ⅱ，最后离子完全被溶剂包围形成**溶剂化**的碳正离子和负**离子**(solvated ion)。紧密离子对 Ⅰ 中 R^+ 与 X^- 通过静电引力紧密地靠在一起，作为一个整体被溶剂化。Ⅰ 转化为溶剂分隔离子对 Ⅱ 主要依靠的是溶剂对正离子的溶剂化作用。上述过程中，从 Ⅰ 到 Ⅱ 称为**电离**(ionization)，而 Ⅱ 到自由离子 Ⅲ 的过程为**离解**(dissociation)。它们的逆过程均称为**返回**(return)。

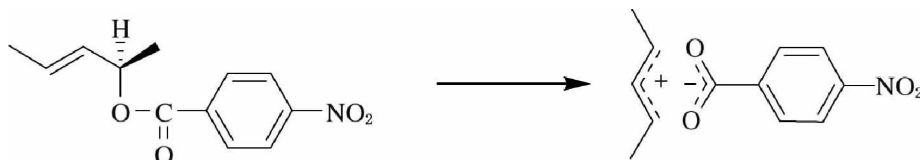


底物分子解离的方式既与底物有关，也与溶剂有关。通常情况下，非极性溶剂倾向于生成 Ⅰ 和 Ⅱ，而在极性强的溶剂中，倾向生成Ⅲ。在底物分子离解的每一阶段都会发生亲核取代反应，从而得到不同构型的产物。产物的比例取决于不同阶段的亲核试剂与溶剂对反应物竞争反应的结果。消旋化产物的生成，表明反应经历碳正离子的中间体，是 S_N1 机理的证据。宏观上的实验结果往往是得到部分构型保持和部分构型转化的产物。

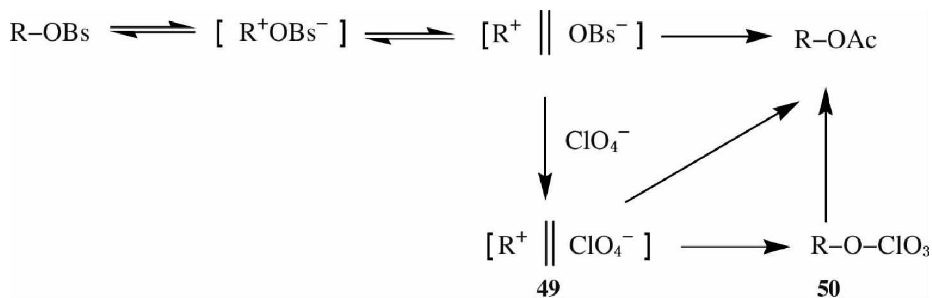
3-甲基-3-氯丁烯 **46** 在进行乙酸解时，除得到溶剂解产物 **47** 外，还有烯丙位重排异构化产物 **48**。但如果在溶解中添加 Cl^- 对产物的分布没有影响，这说明 **46** 在解离后 Cl^- 并未离开烯丙基体系，Cl^- 在分子内部发生转移。



光学活性的对硝基苯甲酸-1,3-二甲基烯丙酯在水-丙酮中的消旋化速率比溶剂化的速率快5倍。若加入同离子盐对反应速率没有影响。标记的对硝基苯甲酸存在下,不参与到反应之中。这说明反应过程中不存在自由离子,反应是经过离子对而进行的。



利用盐效应可以说明溶剂分隔离子对的存在。例如,L-对溴苯磺酸-3-对甲氧苯基-2-丁酯乙酸解时,加入非亲核性的高氯酸盐可以提高反应速率。这可能是由于 ClO_4^- 与其形成溶剂分隔离子对,使返回过程受到抑制,从而形成溶剂分隔的高氯酸离子对 **49**,由 **49** 直接产生溶剂解产物,或者先形成高氯酸酯 **50**,然后再受到溶剂的进攻得到产物。



消除和重排是碳正离子的典型性质。如果反应经历同样的中间体,则由此得到的产物的组成应当相同。根据这一原理也可以检测反应中是否有离子对的存在。以叔丁基卤代烷的溶剂解为例,若产生的叔丁基碳正离子是自由离子,即离去基对叔丁基碳正离子无作用的话,那么得到的取代反应和消除反应产物的比例应相同。

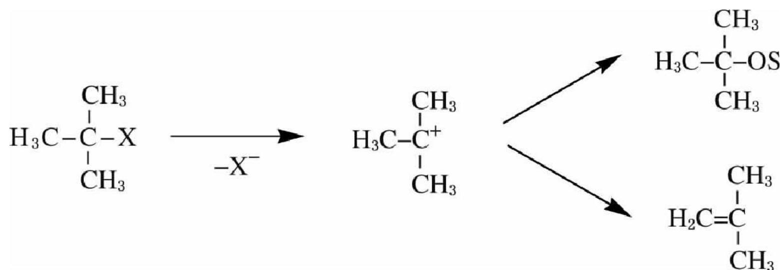
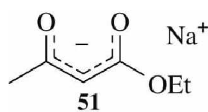


表 4-2

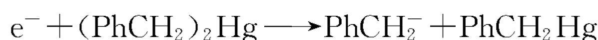
X \ SOH	H_2O	EtOH	HOAc
Cl	7.6	44.2	73
Br	6.0	36.0	69
I	6.0	32.8	
$^+SMe_2ClO_4^-$	6.5	17.8	12

表 4－2 中的数据是一些叔丁基衍生物溶剂解时生成的烯烃产物的百分比。可以看出，由于水的溶剂化能力最强，产物的分布与离去基的种类无显著关系，这说明产物是由溶剂化的自由叔碳正离子产生的。但在离子化能力较弱的溶剂中，产物的分布与离去基有密切的关系，说明此时并无自由碳正离子存在，离去基与碳正离子之间有缔合作用，从而影响碳正离子的反应方式。

碳负离子在亲核取代反应和加成反应中的活性和质子转移的情况类似，也依赖于离子对的状态。在 THF 溶液中，二苯乙醇型负离子以 Li^+ 为反离子的离子对，向 C═C 双键加成的反应比以 Na^+ 为反离子时快，这可能是因为 THF 是一种使体积小的正离子更好溶剂化的溶剂，有利于紧密离子对向溶剂分隔离子对转化。而当使用二氧六环为溶剂时，以 Na^+ 为反离子时的离子对的反应性能高于以 Li^+ 为反离子的离子对，这可归因于二氧六环对正离子的溶剂化较差。可以预计，在紧密离子对中，正离子越大越有利于电离和解离过程。又如在 *β*-二酮的碱金属盐与碘甲烷进行反应时，甲基化速率与各种金属阳离子的离子对的解离有关，证明形成 *C*-甲基化的反应是通过碳负离子进行的。*β*-羰基烯醇负离子 **51** 用对甲苯磺酸乙酯进行乙基化时，加入冠醚或穴醚之类的正离子络合剂，可以使反应速率相应地提高 15 和 235 倍，而且 *O*-烷基化的比例也从 9%分别提高到 50%和 84%。



离子对的解离和聚集速率都非常快。Dorfman 等人用脉冲辐射的方法将自由电子与含有机汞化物的溶液作用，可产生自由的碳负离子：



$$e^- + (PhCH_2)_2Hg \longrightarrow PhCH_2^- + PhCH_2Hg$$

观察自由碳负离子从质子性溶剂中夺取质子的反应结果，发现离子对比自由电子更容易与质子的供体作用。不同的碱金属离子对中，钠离子对最快，锂离子对反应最慢(表 4－3)。这很可能是由于前者是溶剂分隔的，而后者是紧密离子对结构，在溶剂分隔的离子对中，有利于质子的转移以及将负离子转移给阳离子。

表 4－3　自由的苄基碳负离子及阳离子离子对在 THF 中与质子供体的反应速率(24℃，$mol^{-1} \cdot L \cdot s^{-1}$)

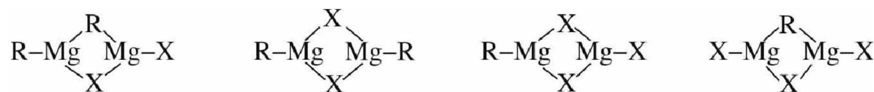
碳负离子	MeOH	EtOH	*t*-BuOH	H_2O
$PhCH_2^-$	2.3×10^8	1.4×10^8	1.6×10^7	5.3×10^7
$PhCH_2^-, Na^+$	5.8×10^9	3.4×10^9	1.3×10^9	5.5×10^9
$PhCH_2^-, Li^+$	3.4×10^8		9.7×10^7	

碳负离子和金属之间形成的极性共价键如 R－Li 以及 R_2Mg 等最为常见。在不同的温度和浓度以及不同的溶剂中都可能不同。例如，有机锂化物在溶剂中可以形成四聚或六聚体。另外，Grignard 试剂的实际结构也是一个非常复杂的问题。具体的结构在不同的溶剂、不同的浓度中都不尽相同，存在的种类包括 RMgX，R_2Mg，MgX_2(X = Cl，Br，I)，以及二聚或三聚形式。在很多情况下是一个平衡混合物。



$$2RMgX \rightleftharpoons R_2Mg + MgX_2 \rightleftharpoons R_2Mg \cdot MgX_2$$

二聚体的结构可能是：



碳负离子是重要的碳亲核试剂。主要的反应类型包括亲核取代、亲核加成以及各种重排反应等，在有机化学中占有重要的地位。

4.3 自由基

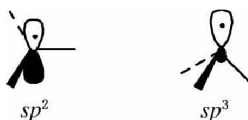
凡具有未配对电子的化学物种均称为**自由基**(radicals)[12-14]。它可以是原子序数为奇数的原子，如氢原子、氯原子等都是自由基原子。也可以是分子，如 NO、NO_2等，具有未成对电子。氧分子在基态时的电子排布为$(\sigma_{1s})^2(\sigma_{1s*})^2(\sigma_{2s})^2(\sigma_{2s*})^2(\pi_{2px})^2(\pi_{2py})^2(\pi_{2pz})^2(\pi_{2py*})^1(\pi_{2pz*})^1$，处于三线态，具有顺磁性，相当于一个双自由基。大多数自由基都是不稳定的活泼中间体，很容易发生化学反应。因为具有未成对的价电子，所以有获取一个电子成为稳定结构的倾向。

有机自由基是指含未成对电子的有机化合物分子。具有三价碳原子的有机自由基，其价电子层只有七个电子。研究有机自由基的产生、结构及化学反应性能的自由基化学已成为有机化学的一个重要分支学科。

4.3.1 自由基的结构、生成和稳定性

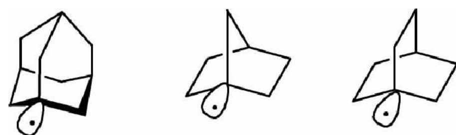
(1) 自由基的结构

自由基也可能有两种构型，即 sp^2 杂化的平面构型和 sp^3 杂化的角锥型构型。



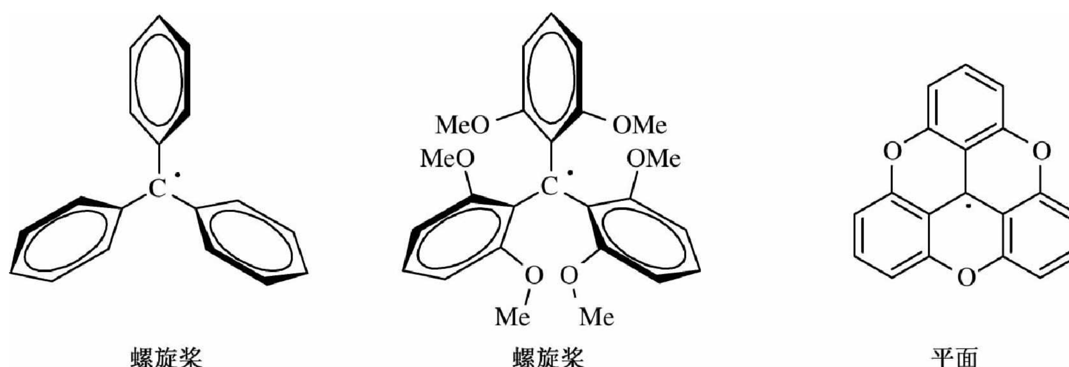
实验证明，甲基自由基具有平面结构，即中心碳原子以 sp^2 杂化轨道与氢的 $1s$ 轨道形成三个 σ 键，未成对电子占据在与 sp^2 杂化轨道垂直的 $2p$ 轨道上。其他简单的烷基自由基也多以平面或接近平面的构型。许多事实表明，平面构型的自由基比角锥型的构型稳定，但平面和角锥型在能量上相差不大。与碳负离子类似，互为对映异构关系的两个角锥型构型是迅速地相互改变。

通过对稠环以及笼状化合物的研究，发现了一些角锥型的自由基。例如



三苯甲基自由基在室温下能够稳定存在，与三苯甲基正离子一样具有明显的稳定性。但是，由于三个苯环的邻位氢之间的空间效应所致，不能采取平面结构，而是相对于有三根 σ 键组成的平面扭转一定的角度，形成螺旋桨结构。但此扭转的角度并不影响相互重叠作用。

邻位二甲氧基取代的三苯甲基自由基偏离平面的倾向更大。若将邻位通过醚键连接起来，以消除邻位氢的位阻效应后可使该自由基成为稳定的平面结构。



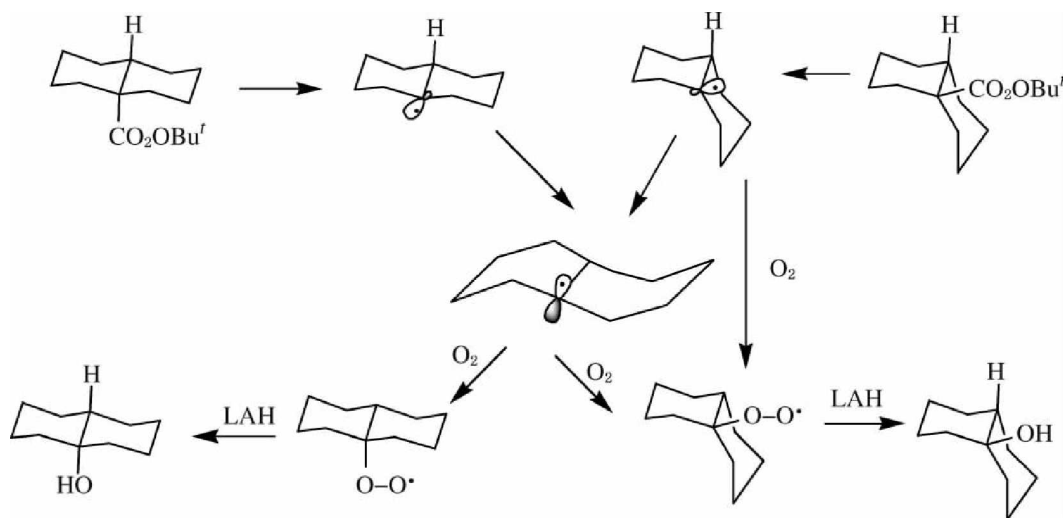
对四种过氧酸叔丁酯进行了热分解的动力学研究，



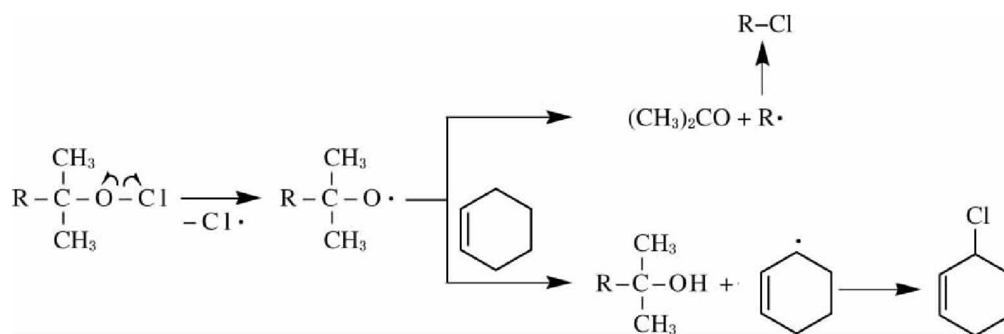
$$RCO_2OBu^t \longrightarrow R\cdot + CO_2 + t\text{-}BuO\cdot$$

结果表明，反应速率随烷基 R 的不同而不同，且具有如下的倾向：叔丁基 ＞金刚烷基 ＞ 1-双环[2.2.2]辛基 ＞1-双环[2.2.1]庚基。如果反应是按协同的两个键断裂形式进行，则生成自由基的相对速率也反映了自由基的相对稳定性。因此，上述实验结果说明，越倾向于可以采取平面排列的烷基自由基越稳定。

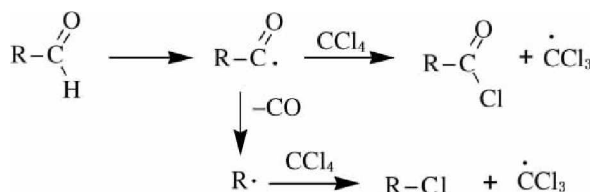
顺式和反式 9-十氢化萘基过氧甲酸叔丁酯在氧气存在下进行分解，然后再用 $LiAlH_4$进行还原得到醇。从反式原料出发，得到的顺/反式醇的比例与氧气浓度无关，以反式醇为主。但是若从顺式原料出发，得到的顺/反式醇的比例与氧气浓度有关，氧气压力越高，得到的产物中顺式醇的比例也越大。从结构上我们可以看出，从反式原料得到的中间体反式 9-十氢化萘基自由基的结构只需稍许的扭曲就可转变为平面结构，而从顺式原料得到的是顺式 9-十氢化萘基自由基，它在转变为平面结构时需要经过椅式环的翻转，这一过程相对于氧分子与自由基之间的反应而言是较慢的过程。因此，生成的顺式醇在高浓度氧气存在时成为主要产物。当氧气压力较低时才有足够的时间使自由基的结构改变。这一实验结果也说明 9-十氢化萘基自由基平面型比角锥形更稳定些。



取代叔丁基的次氯酸酯受热后得到取代叔丁基氧自由基。在环己烯存在下有两条可能的反应途径。一是夺取环己烯上的烯丙位的氢得到醇。另一种途径则是发生 α-裂解，产生丙酮和烷基自由基，进而得到氯代物。两个产物的比例反映了离解出的各种不同烃基自由基的相对稳定性。形成的自由基 R·越稳定越容易形成，产生的氯代烷也越多。



通过该方法得出的自由基相对稳定性次序为：异丙基 ＞乙基 ＞ 1-降冰片基～甲基。这似乎表明角锥型的自由基相对不够稳定。但下面的实验却给出相反的结果。



实验表明，当 R 分别为叔丁基、1-双环[2.2.2]辛基以及 1-金刚烷基时，RCl 和 RCOCl 两个产物的比例分别为 12.3，15.2 和 30.5。这表明角锥型的自由基稳定性要大些。因此，自由基的结构不像碳正离子或者碳负离子那样有一个比较明确性的次序。一般认为，大多数简单的烷基自由基取平面或接近于平面的结构，而复杂的烷基自由基大多为快速反转的角锥型结构。对于 $CH_2{=}CH\cdot$ 的研究说明其是具有容易反转的弯曲结构，反应产物的立体化学比较难以预测。

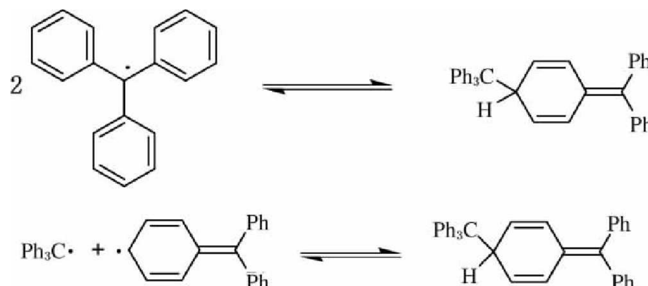
（2）自由基的生成

早在 1900 年，Gomberg 试图以三苯甲烷和银粉通过 Wurtz 偶联反应制备六苯乙烷：



$$2(C_6H_5)_3C-Cl+2Ag \longrightarrow (C_6H_5)_3C-C(C_6H_5)_3+2AgCl\downarrow$$

反应后得到白色固体，该产物经分析发现并不是期望的六苯乙烷，其分子式为 $C_{38}H_{30}O_2$，比所谓的六苯乙烷多了两个氧原子。在苯溶液中，隔绝空气的条件下重复这个实验，得到了不含氧的化合物。这个化合物也为白色固体，当溶解于醚中时呈黄色，但迅速地振荡使其与空气接触，则黄色消失。过几秒钟后又出现黄色，当再振荡后黄色又消失。这一现象称为 Schmidlin 现象。如此反复 15 次，从溶液中分离出三苯甲基的过氧化物，熔点为 185℃。通过该实验可以得出结论，即在隔绝空气条件下形成的所谓六苯乙烷在溶液中部分地解离为黄色的自由基，这是一个可逆的过程。在室温条件下，两者处于一个平衡之中。在 4％的苯溶液中，20℃时平衡混合物中含有 3.6％的三苯甲基自由基。1968 年，Laukamp 和 Nauta 等重新研究了这个平衡，用核磁共振的方法证明 Gomberg 得到的所谓六苯乙烷实际上是一个具有醌式结构的环己二烯衍生物，它是通过一个三苯甲基自由基加到另一个自由基中苯环的对位上形成的[15]。



当溶液中的自由基与空气中的氧气作用后，则形成过氧化物。三苯甲基自由基还可以与氯、溴、碘等反应，生成卤代三苯甲烷。

$$2Ph_3C\cdot + O_2 \longrightarrow Ph_3C{-}O{-}O{-}CPh_3$$

$$2Ph_3C\cdot + X_2 \longrightarrow 2Ph_3C{-}X \quad (X=Cl, Br, I)$$

由于大多数的自由基都是非常活泼的，在室温下寿命很短，一般仅作为中间体存在。为使碳一碳键均裂，需要很高的能量。例如，将乙烷断裂为两个甲基自由基所需的能量为 345.6 $kJ\cdot mol^{-1}$(25 ℃)。而在 1,2-二苯基乙烷中，碳-碳键断裂只需要克服 284.5 $kJ\cdot mol^{-1}$ 的能量，这是由于形成的是两个稳定的苄基自由基。在六苯乙烷中碳-碳键断裂所需要的能量更低，仅为 46～50 $kJ\cdot mol^{-1}$。所需要的离解能如此之小，所以六苯乙烷难以存在。三苯甲基自由基体积很大，难以彼此靠近形成六苯乙烷，而采取空间位阻较小的方式形成上述醌式二聚体。

最简单的自由基是甲基自由基。由于烷基自由基非常活泼，在很长时间内制备烷基自由基的试验都没有成功。1929 年，Paneth 和 Hofeditz 通过铅镜实验，即分别加热四甲基铅及四乙基铅，才证明了甲基自由基以及乙基自由基的存在。实验还测得甲基自由基的半衰期为 6×10^{-3} s。

$$PbMe_4 \xrightarrow{450℃} Pb\cdot + Me\cdot \qquad \text{Paneth 铅镜实验}$$

产生自由基的方法主要有热均裂法、光照法以及单电子氧化还原法等。

1)热均裂法　热解是产生自由基的一个主要方法。$Pb(CH_3)_4$、$Bi(CH_3)_3$、$Pb(C_2H_5)_4$ 等烷基金属化合物在受热时可以裂解产生烷基自由基，例如上述 Paneth 铅镜实验。当四乙酸铅与硝基苯共热时，与所产生的甲基自由基反应，从而得到硝基甲苯。

$$Pb(OCOCH_3)_4 \xrightarrow{\triangle} Pb(OCOCH_3)_2 + 2\,CH_3COO\cdot \xrightarrow{-CO_2} CH_3\cdot$$

很多过氧化物和偶氮化合物受热时均裂，生成自由基，这是最方便而且用途最多的方法。例如，偶氮二异丁腈是常用的自由基聚合引发剂，在 65 ℃时即可分解，产生自由基。热均裂法一般涉及的化学键的均裂能为 130～160 $kJ\cdot mol^{-1}$，相应的解离温度在 50～200 ℃。下面是一些典型的例子。

过氧化二酰基热解得到烃基自由基。

$$H_3C{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 \xrightarrow{80\sim100\ ℃} 2H_3C{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O\cdot \longrightarrow 2CH_3\cdot + CO_2$$

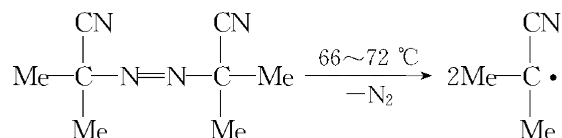
$$\underset{\text{BPO}}{Ph{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Ph} \xrightarrow[\text{苯}]{60\sim80\ ℃} 2Ph{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O\cdot \longrightarrow 2Ph\cdot + CO_2$$

过氧烷基醚热解产生烷氧自由基。

$$EtO{-}OEt \xrightarrow{80℃} 2EtO\cdot$$

偶氮化合物在加热条件下可以发生均裂，释放出氮气，产生烷基自由基。偶氮甲烷 $Me{-}N{=}N{-}Me$需要加热到 400℃，可以产生甲基自由基。偶氮二异丁腈(AIBN)可以在较低

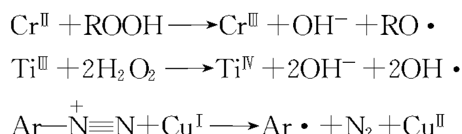
的温度下裂解产生异丁腈基自由基，这是一种重要的自由基引发剂。



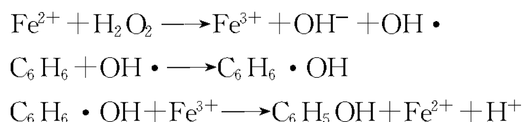
分解温度的高低主要取决于产生的烃基的种类。含烯丙基的偶氮化合物比较容易分解，那是因为产生的烯丙基比较稳定。

2）光照法　具有一定能量的光辐照醛、酮等类化合物时，可以使化学键断裂，生成自由基。红色光具有的能量相当于约 40 kcal/mol（167 kJ/mol），蓝色光具有的能量相当于约 70 kcal/mol（293 kJ/mol）。在可见光能量范围内可以将弱键均裂。而紫外光（200 nm）具有的能量相当于约 140 kcal/mol（586 kJ/mol），足以将所有化学键均裂。例如，Cl—Cl 键离解能约为 243 kJ/mol，相当于 487.5 nm（247 kJ/mol）的光能。上述受热的裂解反应也容易通过光照实现。因为可以方便地控制光的波长，因此光解反应比热解反应的选择性要高，而且生成速率也比较容易控制。

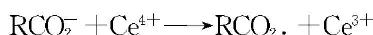
3）单电子氧化还原法　很多通过单电子转移的氧化还原反应中（redox methods）可以生成自由基。例如：



许多过渡金属离子在高价态时具有氧化性，而在低价态时具有还原性，这类氧化与还原反应的发生需要的能量较低，通常可以在室温或者更低的温度下进行。Fe^{2+}、Cu^{+}、Mn^{3+}、Ce^{4+} 以及 Pb^{4+} 的盐是常用的能够引发自由基的金属离子。例如，Fenton 首先发现 Fe^{2+} 和 H_2O_2 的反应产物在室温下可使有机化合物羟基化，称为 **Fenton 试剂**（Fe^{2+} + H_2O_2），可使苯进行羟基化。

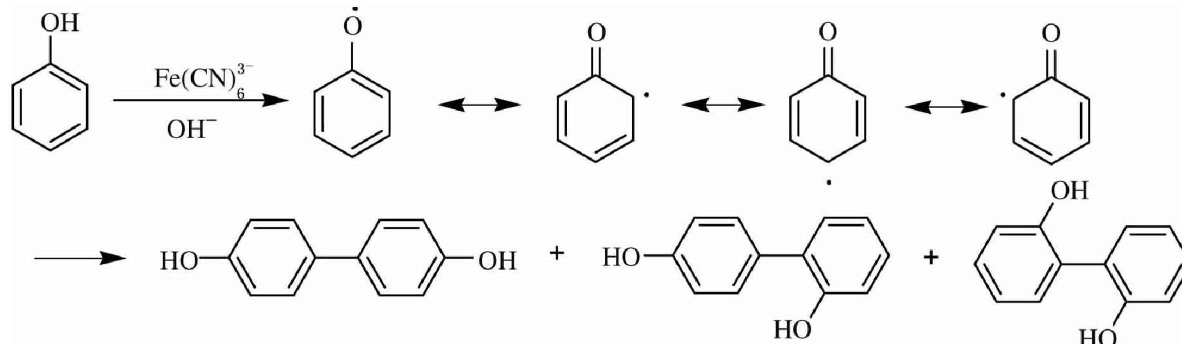


又如：



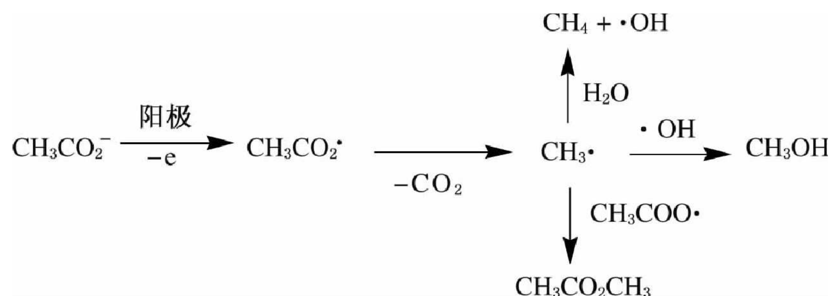
$$RCO_2^- + Ce^{4+} \longrightarrow RCO_2\cdot + Ce^{3+}$$

如酚氧负离子可被 Fe^{3+} 氧化为酚氧自由基，再偶联得到各种联二苯酚。酚在碱性 $K_3Fe(CN)_6$ 存在下发生的自由基反应，可用来模拟许多生物合成途径。

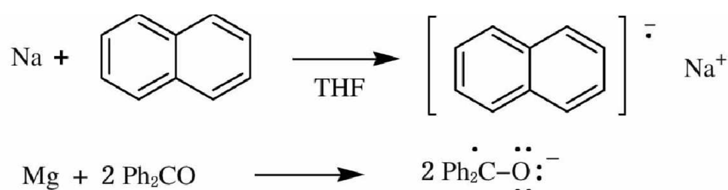


类似地，β-萘酚在 $FeCl_3$ 作用下，偶联得到 β-联萘酚。反应中涉及的萘氧自由基通过 ESR 得到证实。光学活性的 β-联萘酚是重要的手性配体，在不对称合成中有重要的作用[16,17]。

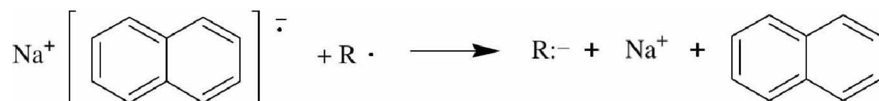
4）电解法　羧酸盐在电解时会在阳极放电，失去电子，形成酸基自由基。酸基自由基，继续分解会产生烃基自由基。例如当乙酸钠电解时，乙酸根负离子在阳极上放电失去电子，形成乙酸基自由基，继续分解会产生甲基自由基，进而生成甲烷、甲醇、乙酸甲酯等产物。



5）离子自由基的产生　带有正电荷或负电荷的自由基为离子自由基，简称**离子基**（ionic radicals）。离子基分子内含有未配对电子和离子键，所以一般具有顺磁性以及导电性。一些含有 π 键的分子具有较高的电子亲和力以及较低的电离势。当这类分子与电子授体作用时可获得一个电子称为负离子基。如萘或芳香酮与碱金属或碱土金属作用，形成负离子自由基。

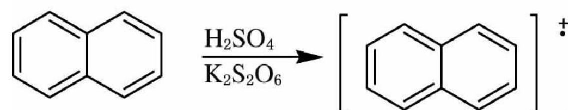


负离子自由基是一些还原反应的中间体，如 Pinacol 偶联、Birch 还原等。负离子自由基可以与烃基自由基作用给出电子，产生烃基负离子。

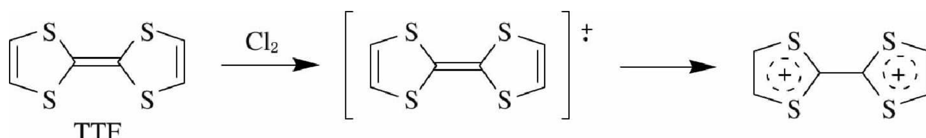


多数离子基还有特殊的颜色。二苯甲酮与金属钠反应产生的负离子自由基是最早发现的一个离子基，它在无水醚类溶剂中呈深蓝色，因此常用来作为制备无水乙醚、无水四氢呋喃溶剂的指示剂。

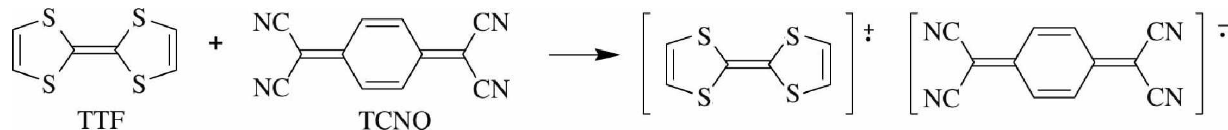
正离子自由基可以通过化学氧化作用产生。例如，以硫酸及过硫酸钾混合物为电子受体，与萘作用后，产生具有 9 个 π 电子的正离子基。



四硫杂富瓦烯（tetrathiafulvalene，TTF）经氯氧化，产生紫色的稳定的正离子基盐。进一步氧化可以形成具有芳香性的二锍盐。



TTF 及其他含有 TTF 结构单元的分子，在材料化学领域都是非常优秀的电子给体分子。例如，TTF 和四氰基对醌二甲烷(TCNQ)形成的复合物，是一种典型的电荷转移复合物有机固体，具有高度的导电性。



(3) 自由基的稳定性

正离子或负离子可以高浓度存在，但自由基由于具有未成对电子，一般为活性中间体，化学性质非常活泼，通常只能以极稀浓度存在。一些常见的自由基的稳定性次序如下：

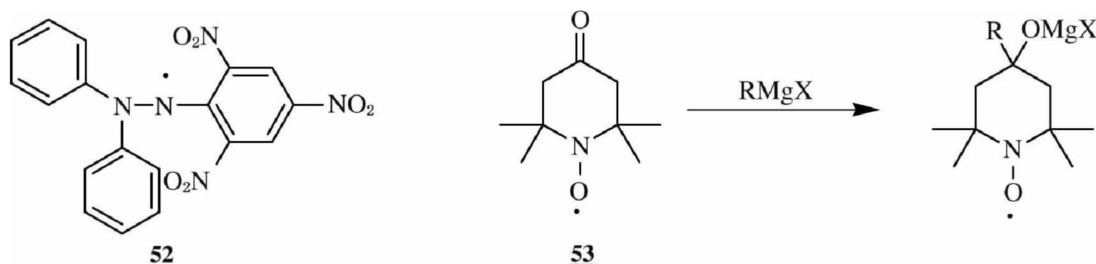
$CH_2{=}CHCH_2\cdot > (CH_3)_3C\cdot > CH_3\dot{C}HCH_2CH_3 > CH_3\dot{C}HCH_3 > \cdot C_2H_5 > \cdot CH_3$ 以及$(C_6H_5)_3C\cdot > (C_6H_5)_2CH\cdot > C_6H_5CH_2\cdot$。

从结构来看，影响自由基的稳定性的主要因素包括共轭效应、空间因素以及溶剂效应等。

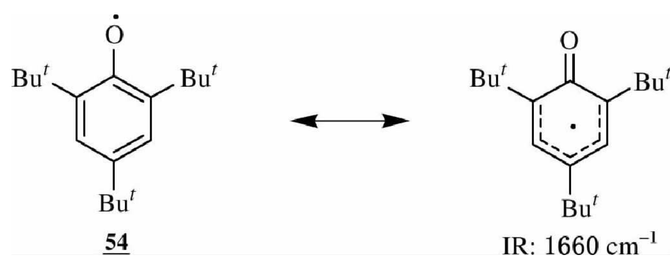
1) 共轭效应 一般的烷基自由基具有如下的稳定性次序：叔 > 仲 > 伯 > $CH_3\cdot$，这是超共轭效应作用的结果。如果自由基连有不饱和键，如苯基、氰基、硝基等，孤单电子可以通过离域得到稳定。例如，烯丙基和三苯甲基自由基具有较大的稳定性，主要是由于未配对电子的非定域作用。取代基对自由基稳定化能力的大小一般有如下的次序：C_6H_5—，$CH_2{=}CH$— > R—CO— > —CN > —CO_2R > R。与碳正离子类似，与氧或氮相连的碳自由基也具有较大的稳定性。

少数自由基由于特殊的空间因素及共振效应，化学活性很低，甚至室温下在溶液中也很稳定，称**稳定自由基**(stable or persistent radicals)。如三苯甲基自由基在溶液中能稳定存在。***N*,*N*-二苯基-*N*-苦基肼基自由基**(diphenylpicrylhydrazyl，DPPH) **52** 是紫色晶体，由于三个硝基的吸电子诱导作用以及空间位阻作用，在固态时可长期稳定保存，无二聚趋势。

在生物化学及医学研究中作为自旋标记物的氮氧自由基 **53**(4-羟基-2，2，6，6，-四甲基-4-哌啶基氧自由基)是橘红色结晶，熔点：67～72 ℃，已经是市售的化学试剂，也是由于空间效应而成为稳定的自由基，常用作阻聚剂(阻聚剂 ZX-172)，对丙烯酸酯类、甲基丙烯酸酯类、丙烯酸、丙烯腈、苯乙烯、丁二烯等有较好的阻聚效果。它甚至可以在分子中的羰基上与 Grignard试剂发生加成，而不影响自由基的结构。

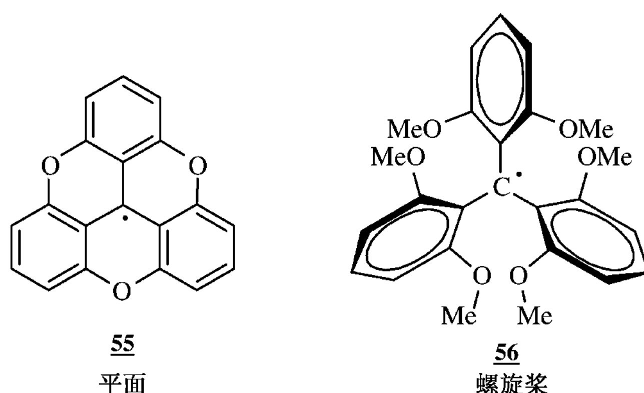


2) 空间因素 自由基也可以由于空间效应而得到稳定。例如，$[(CH_3)_3C]_2CH_2\cdot$(在低温(−30 ℃)无氧的稀溶液中是非常稳定的。许多酚类化合物在冷的无水醚中氧化，产生酚氧自由基。2，4，6-三叔丁基苯氧自由基 **54** 由于三个叔丁基较大的空间位阻作用，阻碍了二聚作用，从而表现为非常稳定的自由基，它甚至可以被离析出来，IR 在 1660 cm^{-1}有典型的羰基吸收峰。

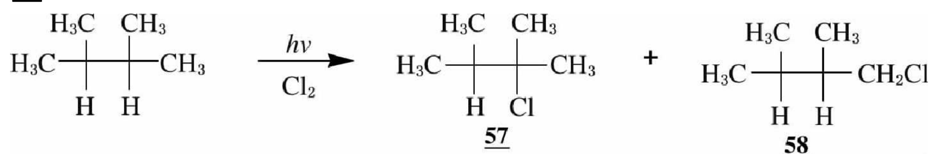


自由基 **54** 能够与不稳定的自由基结合生成稳定的分子，因此可以用作自由基猝灭剂或阻聚剂。但在一般条件下与有机分子不发生反应。

前面我们已提到 **55** 为平面的，具有最大的共轭作用而稳定。而 **56** 中的三个苯环彼此互成一定的角度。由于三个甲氧基的影响，**56** 的平面性比三苯甲基自由基还要差，具有较小的共轭作用。**56** 更不易二聚，反映出空间效应对防止二聚起主要作用。



3) 溶剂效应　溶剂效应对自由基的影响比较小。若溶剂能够与自由基有配位作用，则不但可以提高自由基的稳定性，而且会改变它们的某些性质。例如下列反应的选择性，在 CS_2 中进行时，**57**/**58** 比例为 106，而当溶剂为苯时，则这一比例降至 49。



4.3.2　自由基的检测

由于通常自由基活性非常高、不稳定，检测有一定困难。常用的检测方法有三种。

(1) 化学方法

化学方法就是利用某些能够与自由基反应生成稳定产物的试剂俘获自由基，然后对形成的产物进行分离鉴定。对于一个具体的化学反应，如果对酸或碱以及溶剂极性大小的影响很小，但容易被过氧化物、某些金属盐等自由基引发剂以及光等引发，容易被酚、芳香胺等类自由基猝灭剂所抑制，则反应可能就是一个自由基参与的反应。又如在反应体系中加入甲苯，如果反应中产生自由基，则可以夺取甲苯中的苄基氢生成苄基自由基，在反应产物中会检出苄基自由基的二聚产物 1,2-二苯基乙烷。

另外，自由基的溶液在稀释后颜色反而加深，不符合 Beer 定律。因为稀释使解聚产生的自由基数量增加，而光的吸收强度与吸收光的分子数成正比。用冰点降低法测定的相对分子

质量与理论值也不符。例如,用冰点法测定三苯甲基二聚体得到的相对分子质量为477,而理论值为486。这是由于三苯甲基二聚体在溶液中解离为相对分子质量为243的三苯甲基。

(2) 电子顺磁共振法[18]

该方法适合对稳定自由基的检测,是鉴定自由基结构最可靠的方法。电子自旋现象最早发现于1945年。它利用具有未成对电子的物质在磁场作用下吸收电磁波的能量使电子发生能级间的跃迁的特征,对顺磁性物质进行检测与分析。电子有1/2的自旋,在外加磁场下,电子自旋能级发生裂分,产生能级差 ΔE,具体为 $g\mu_e H_0$,其中 μ_e 是一常数,称为玻耳(Bohr)磁子(0.92712×10^{-20} erg/gauβ)。当用连续变化的电磁波照射时,当振频 ν 满足 $h\nu = g\mu_e H_0$(h 是 Planck 常数)的电磁波的作用下,电子由低能级跃迁到高能级,于是该振频 ν 的电磁波被吸收。式中 ν 为电磁波的频率,H_0 为外部磁场强度,g 为 g 因子或 g 值,g 因子是不成对电子存在环境的反映。对自由电子来说,g 是2.0023。这一原理类似于核磁共振谱的产生,也是一种吸收波谱,称ESR吸收,获得的谱图称为电子自旋共振波谱。产生ESR的条件为 ν(MHz)=1.4 • g • H_0(gauβ)。

虽然电子具有1/2的自旋,但多数分子的自旋电子都是成对的,且其自旋方向相反,所以总自旋抵消等于零。但自由基有不成对的电子,没有与之相抵消的电子自旋。因此,当有自由基存在时就可以利用顺磁共振进行检测。也有的分子虽然具有偶数的电子,但两个电子自旋同向,净的自旋为1(例如氧分子)。原子和离子也有具有净自旋的,如 Cu^{2+}、Fe^{3+} 和 Mn^{2+} 等顺磁性离子,这些原子和分子也都是ESR研究的对象。

与NMR中的质子相互偶合类似,电子自旋与自旋不为零的原子核也有自旋相互作用,因此ESR可裂分为具有几条线的结构,称为**超精细结构**(hyperfine structure)。裂分的程度用偶合常数J来表示。若有 n 个等价的自旋为 I 的核与电子偶合,其ESR谱线将裂分为 $2I+1$(一些常见的核,如 ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F 等,$I=1/2$;对 ^{2}H, ^{14}N 等核,$I=1$)。例如,甲基自由基在ESR上的信号裂分为4条。g 因子及超精细结构都有助于了解原子和分子详细的电子状态,也可用于鉴定自由基。另外,从ESR吸收的强度还可进行自由基的定量分析。

ESR是目前检测未成对电子的唯一直接的方法,它具有检测灵敏度高、不破坏样品以及对化学反应无干扰等优点。ESR的最低检测量一般为 $10^{-6}g$,个别可达 $10^{-11}g$。通过跟踪反应过程中未成对电子的形成、消失、再生或者转移,对研究有机反应的机制有重要的作用。

ESR在有机化学中研究的主要对象大致有以下几类。

1) 自由基。

2) 双自由基或多自由基。这些自由基含有两个或两个以上的未成对电子,且这两个未成对电子相距较远,它们之间的相互偶合较弱。

3) 三线态分子。它们具有两个自旋平行填充的未成对电子,各占一个分子轨道。

生物氧化与还原反应多以单电子转移方式进行。由于自由基中间体活性高、寿命短,因而需要有一些特殊的技术和装置。例如快速反应技术、快速流动装置、光辐照系统等才能对其进行ESR检测,或者用一些自由基捕捉剂捕捉瞬间自由基,再对其进行ESR研究。

ESR的不足之处是应用范围比较窄,研究中仍需要足够数量的自由基。虽然引入了许多新的技术,如高能辐射分解、高强度闪光光解、低温冷冻以及快速流动等,但所需设备昂贵且操作麻烦,限制了其实际使用。1968年,自旋捕捉技术出现后,为检测活性高、寿命短的自由基提供了一个简便而非常有效的方法。自旋捕捉技术是通过让不稳定的自由基与反磁性分子

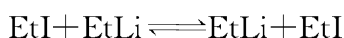
(自旋捕捉剂)反应,产生相对稳定的自由基(自旋加合物),进而采用 ESR 进行研究。近年来发展的自旋标记技术大大地扩展了 ESR 的研究对象和应用领域,使原先不能用 ESR 来研究的大分子体系可以通过自旋标记的方法使之能用 ESR 技术来研究。氮氧自由基是一类稳定自由基,广泛应用于**自旋标记**(spin labeling)和**自旋捕获**(spin trapping)研究中,由于这类化合物具有三电子 π 键的结构,在一定条件下可以发生单电子氧化还原反应。

自旋探针法与自旋标记方法的区别仅在于探针分子是以非键合的结合方式引入的,例如用溶解、熔融、蒸汽渗入的方法,在高分子聚合物中均匀地引入氮氧自由基。有时也用 Cu^{2+}、Mn^{2+} 等金属离子作为探针分子。显然,自旋探针法制备样品的技术更为简便。

近年的研究证明,氮氧自由基也是生物体中某些酶氧化还原过程中的中间体。利用 ESR 技术可以检测大分子以及诸如膜类的分子聚集态中心的细微变化,特别是它们的溶液构象等问题,对于认识生物膜的本质,了解生物体系中的电子转移反应提供了信息。随着仪器性能的不断进步,ESR 在化学、物理、生物、医学等领域将会获得越来越广泛的应用。

(3) 化学诱导动态电子极化法

化学诱导动态电子极化法(chemically induced dynamic nuclear polarization, CIDNP)适于检测短寿命的瞬态自由基,尤其是闪光光解自由基。化学诱导核极化技术在研究电子转移过程的动态学方面也显示出其特殊的功能。在溶液中当一根化学键均裂为两个自由基时,它们被溶剂笼包围。此时,依赖于不同的核自旋状态,两个未配对电子的定向可以相反(单线态)或相同(叁线态)。处于单线态时容易再结合形成共价键,而叁线态则扩散到溶剂笼外的机会比较多,从而导致在不同的产物中电子自旋状态的不正常分布。由于自由基中的电子自旋状态能够影响到核自旋的取向,使自由基中的质子发生极化作用。这种作用可以持续一定时间(数分钟),从而在质子的核磁共振谱中表现出特殊的强度。若处于较低能态的极化质子数目多,将有强的核磁共振吸收信号。反之,若处于较高能级的极化质子数目多,在高频辐射影响下,处在高能态的极化质子会释放能量回到低能态,产生强的 NMR 发射光谱。例如,对于下列 I—Li 交换反应中是否存在自由基,通过 CIDNP 方法进行了研究。



$$\mathrm{EtI + EtLi \rightleftharpoons EtLi + EtI}$$

测定了在苯中进行反应过程中的 NMR,发现碘乙烷中位于 $\delta=3.2$ 处的亚甲基四重峰信号中,高场的两个信号呈负吸收,即表现为发射;同样,位于 $\delta=1.85$ 处的甲基三重峰信号中高场的两个信号也呈负吸收。同时,还观察到了正丁烷($\delta=1.0$ 和 1.6 ppm)。这些都充分说明,反应中有自由基的产生。

值得注意的是,观察到 CIDNP 效应表明反应中有自由基的产生。但未观察到 CIDNP 不能断定没有自由基中间体的存在。即使观察到 CIDNP 效应也不意味着反应产物全部都是经由自由基产生的。

生物活性分子的单电子转移反应在生命化学中具有重要的意义。生物有机化学是有机化学向生命科学渗透过程中产生和发展起来的一个重要分支,已成为国际上发展非常迅速的一门新学科。它不仅对从分子水平上阐明生命现象具有重要意义,而且为传统的有机化学注入新的活力。在生物大分子中有许多含有未成对电子,如酶促反应中的中间体,含有顺磁性的过渡金属离子的酶,细胞代谢过程中出现的中间体等,这些物质最适宜用 ESR 来研究。此外某些药物的作用也跟自由基中间体有关。对光合作用、衰老、关节炎、血管疾病致癌作用的研究,都涉及到自由基。许多原生或次生的自由基均可以造成对 DNA 的损伤,特别是一些脂类过

氧化物自由基、羟基自由基、超氧自由基等。例如，黄素单核苷酸(FMN)核黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)为辅酶的蛋白质以各种方式参与生物氧化过程。在所有这些黄素蛋白中，最关键的是黄素环的还原。它的自由基中间体的确定就是对简单的核黄素衍生物的 ESR 研究获得的。从分子水平上阐明这些现象的机制和本质，将为认识生命现象提供有价值的信息，因而具有重大的理论和应用前景。

4.3.3　自由基的反应

自由基具有很高的活性，可进行多种类型的反应[19]。许多自由基反应具有链反应的特征，即包括**链引发**(initiation)、**链增长**(propagation)和**链终止**(termination)三步。长期以来，人们一直认为自由基反应缺乏良好的选择性，但自 20 世纪 80 年代以来，对自由基的反应有了更深刻的认识，因而在有机合成中的作用日益重要。

从反应类型看，自由基反应主要有以下几种类型。

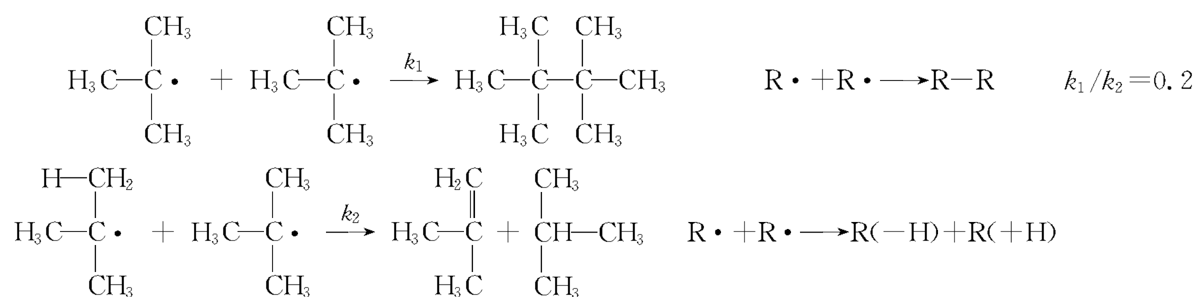
(1) 偶联或二聚作用

自由基一般可通过相互偶合直接形成化学键，得到偶联或二聚产物。这一过程可看成是均裂产生自由基的逆反应。

(2) **歧化反应**(disproportionation)

一个自由基可以通过夺取另一个自由基上的 β-H，同时生成烷烃和烯烃。

二聚、偶联以及歧化反应都导致未配对电子的失去，是自由基反应中主要的猝灭形式，即使自由基链反应终止。除非存在空间因素或其他因素，自由基反应的链终止一般以偶联为主，而歧化反应较少。例如



但对于正丙基自由基则是偶联为主。



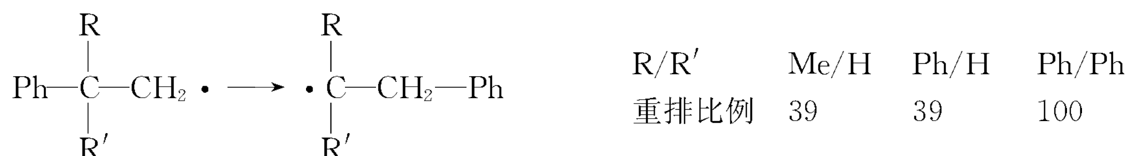
(3) 自由基重排

自由基的稳定性比相应的碳正离子小，与碳正离子相比，自由基的重排不容易发生。根据分子轨道的分析，1,2-重排经由三中心的过渡态，与环丙基类似，两个碳原子的 p 轨道与迁移基的 p 轨道重叠，形成三个分子轨道，其中一个为能级较低的成键轨道，而另外两个为能级较高的简并反键轨道。对于碳正离子重排，涉及两个电子，全部填充在成键轨道上，重排容易发生，非常常见。而对于碳负离子重排，涉及四个电子，其中两个填充在成键轨道上，而另外两个必须填充到简并的反键轨道上，能量很高，重排不容易发生(参阅第 5 章)。实际上，涉及碳负离子的 1,2-重排极为罕见。而对于自由基 1,2-重排，将涉及三个电子，除填充在成键轨道上的两个电子外，将有一个电子填充在反键轨道上，不利于转移。虽然能量上不如碳正离子重排

有利，但比碳负离子要有利些。当存在有利的条件，如空间因素或重排后能够使单电子更好地离域时，则重排有可能发生。另外，高温有利于重排的发生，而低温或有其他竞争反应时则不利于重排的发生。

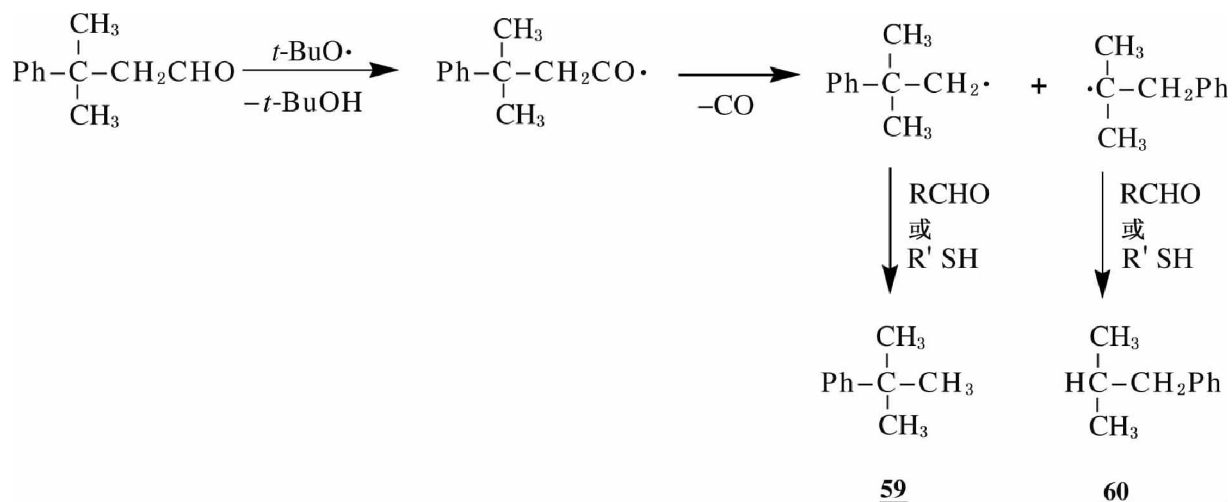
此外，伯自由基与仲自由基以及仲自由基与叔自由基之间的能量差别远比相应的碳正离子之间的差别小，因而自由基重排的驱动力比较小。

能够发生 1,2-迁移的基团主要是苯基。乙烯基、醛基、卤素的转移偶尔也会遇到，但饱和烷基、氢等几乎不会转移。请参见下列苄基自由基，当 R 和 R′不同时所引起的苯基重排比例也不同。

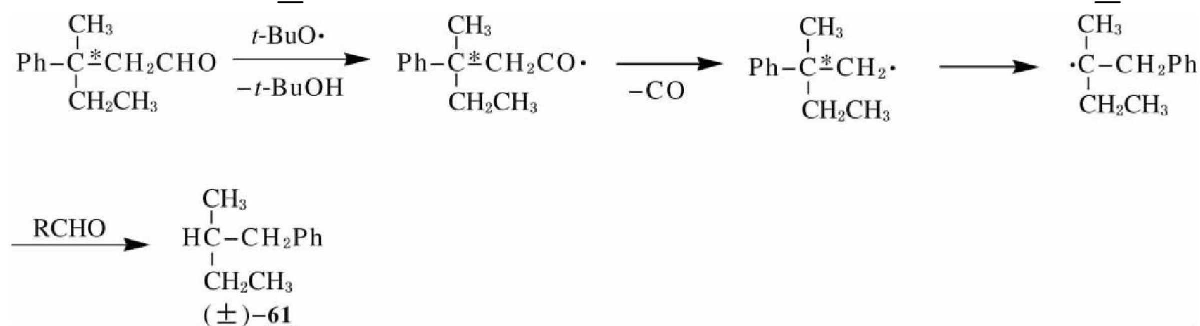


R/R′	Me/H	Ph/H	Ph/Ph
重排比例	39	39	100

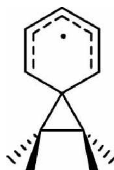
1）苯基 1,2-重排　第一个公认的自由基重排是新苯基自由基的重排，即从一个一级自由基重排为三级自由基。



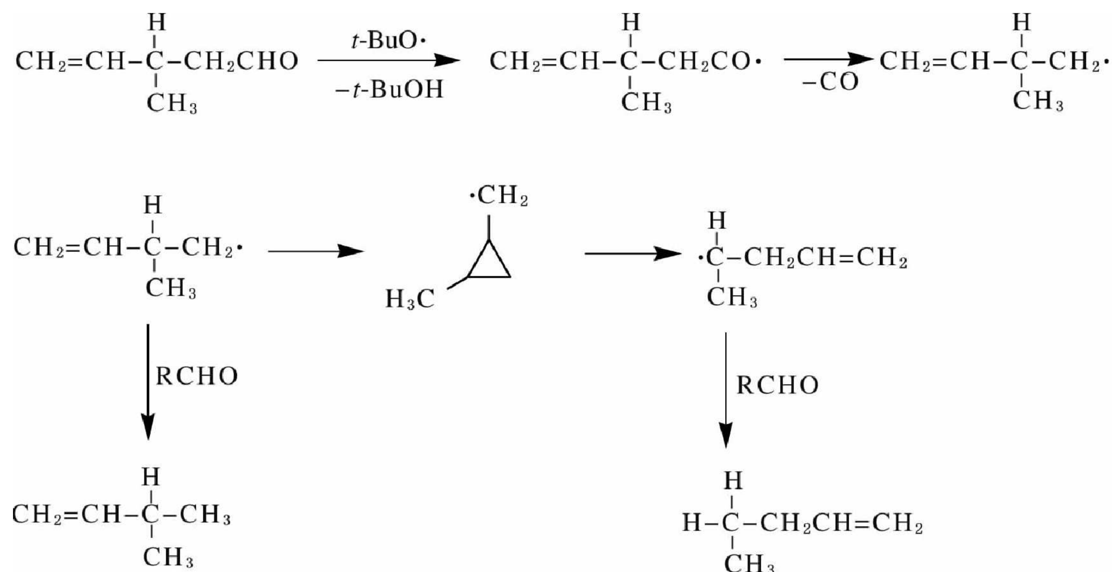
上述反应中，重排产物 **60** 的比例约占 60%。如果反应体系中存在较强的氢(质子)供体苄硫醇时，1,2-重排受到抑制，**60** 的比例降至 6%。从光学活性的醛出发，得到外消旋化的产物 **61**。



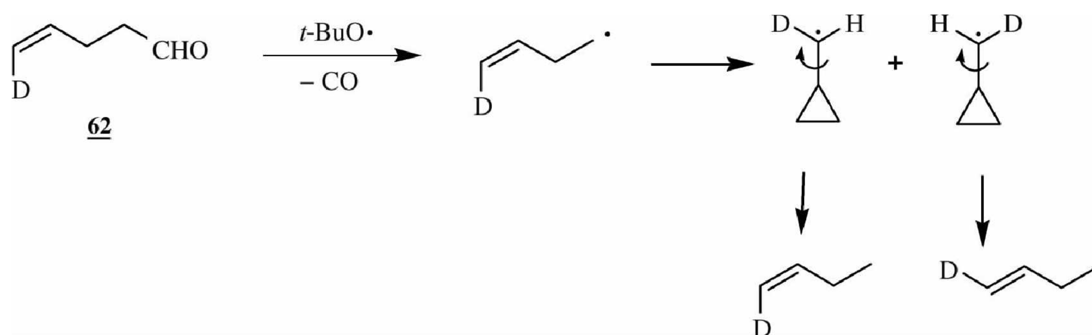
大量实验表明，1,2-苯基重排可能经由下列螺环桥式中间体。1,2-芳基重排的程度取决于重排前后的相对稳定性。



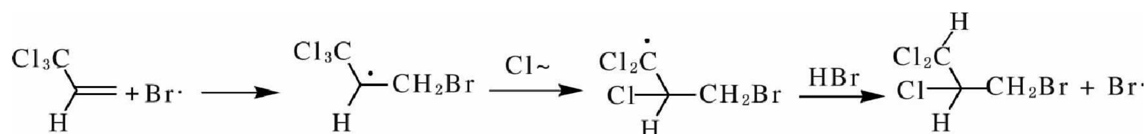
2）乙烯基1,2-重排 涉及乙烯基的1,2-重排也比较常见，也经历一个三元环状过渡态。例如



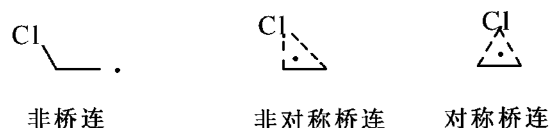
从氘标记的醛出发，则形成顺以及反-1-氘-1-丁烯，说明乙烯基的重排是经过环丙基甲基自由基中间体 **62** 而进行的。由于 **62** 具有足够长的寿命，可以在开环前沿C—C键进行旋转，从而得到顺式以及反式氘代丁烯。



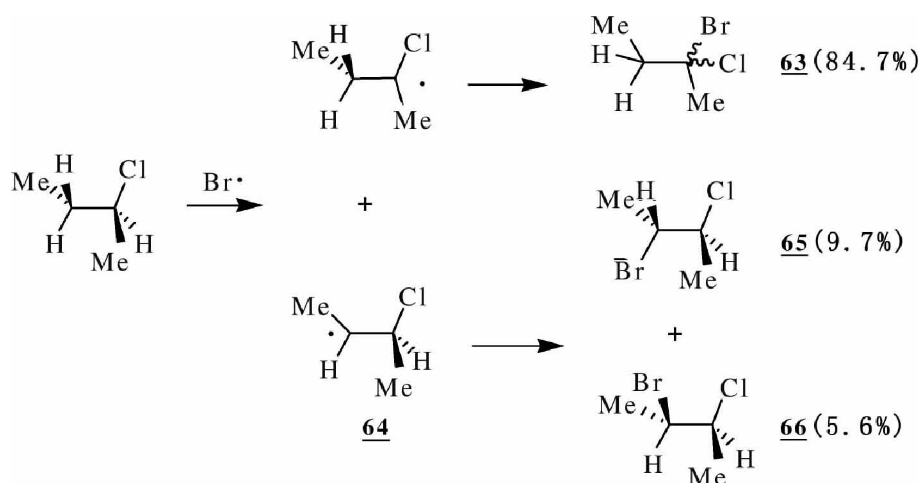
3）卤素1,2-重排 卤素也能发生1,2-自由基重排。例如



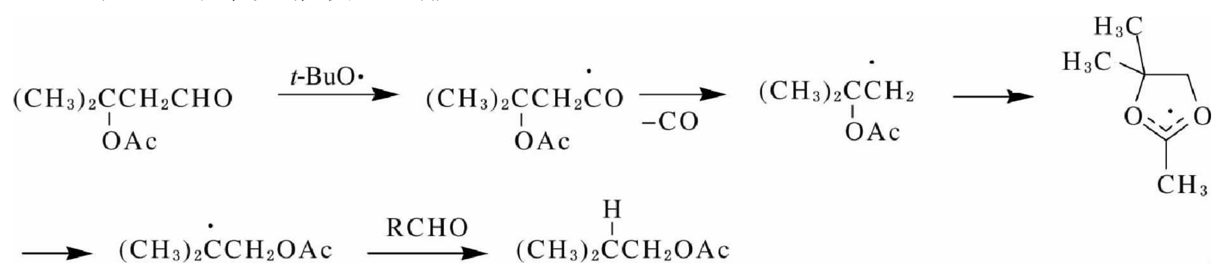
重排可能经由对称或非对称的桥式中间体而进行：



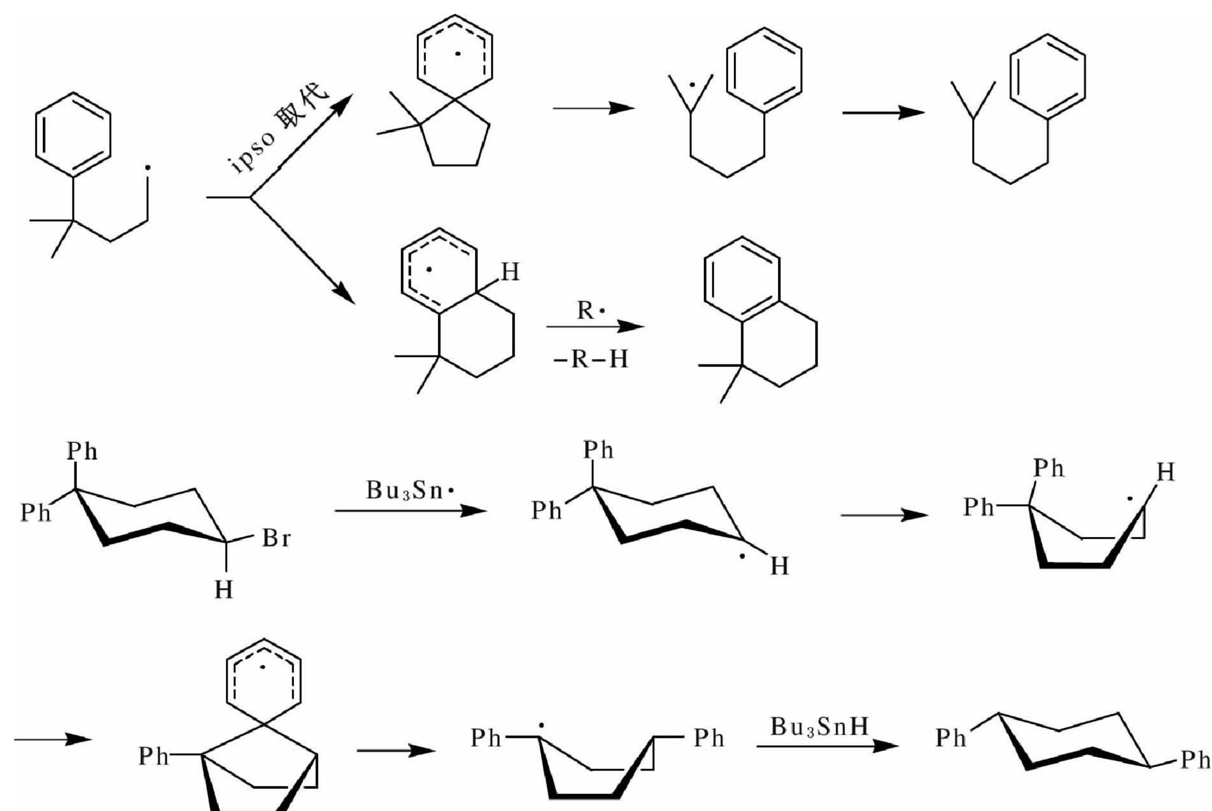
许多实验表明，氯原子更可能采取非对称的桥连方式。例如，光照条件下(S)-2-氯丁烷进行溴代反应时，分离得到的主产物为外消旋的2-氯-2-溴丁烷 **63**，还得到少量的非对映异构体2-氯-3-溴丁烷 **65** 以及 **66**。**65** 以及 **66** 基本上是对映纯的。因此，自由基 **64** 是以非对称的桥连方式存在的，氯的1,2-重排与中心C—C键的旋转以及与溴的偶联不构成竞争。



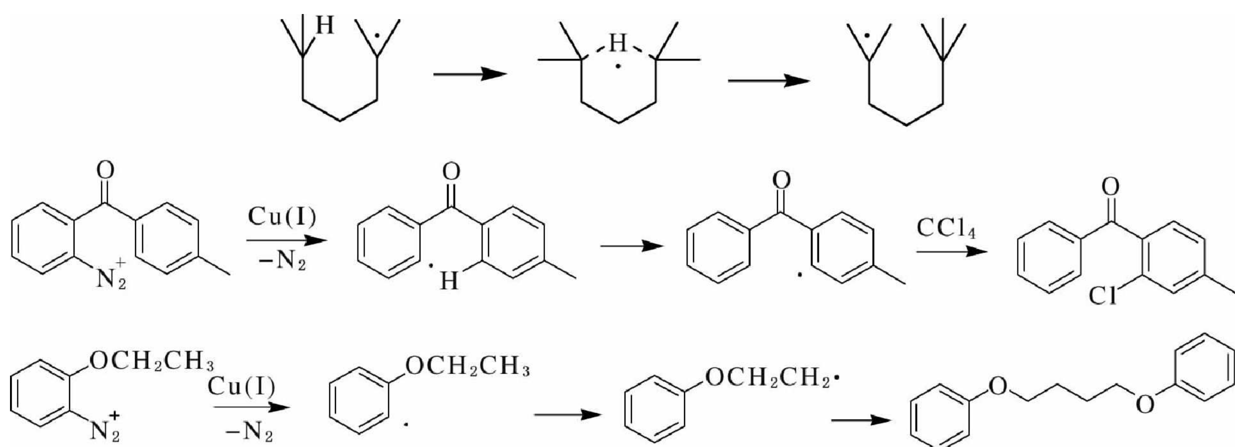
此外，OAc基团也能发生重排。



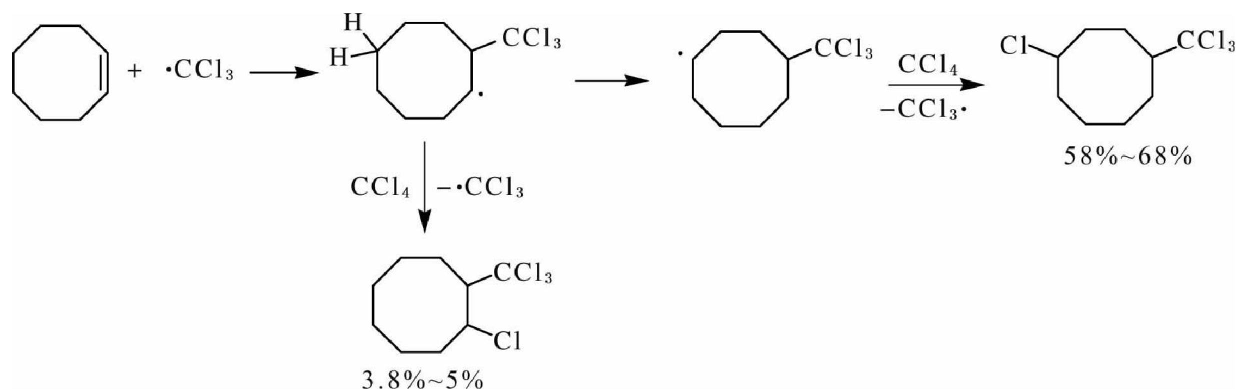
与1,2-重排相比，自由基的1,4-、1,5-等远程重排更为普遍。当自由基中心与芳基相隔4～5个碳原子时，芳基可发生重排，通过ipso取代生成重排产物，或经历邻位取代得到苯并双环产物。



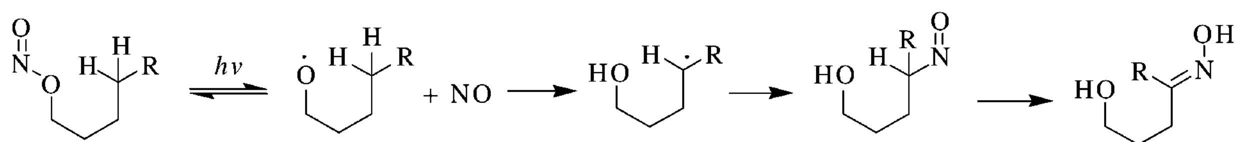
4）1,5-氢迁移　在自由基中氢原子处于合适位置可发生重排，机理为分子内 S_H2。



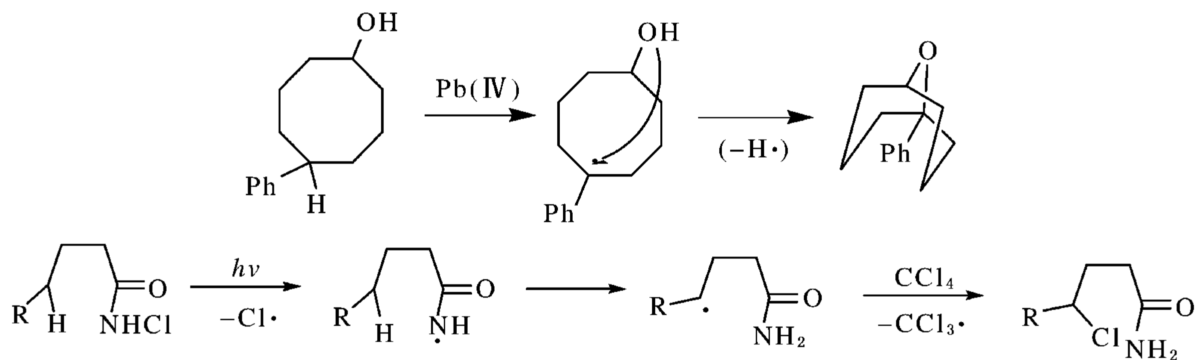
中等大小的环容易发生跨环氢转移。例如，当环辛烯与 CCl_4 进行自由基加成时，主要得到跨环 1,5-氢转移后的加成产物。



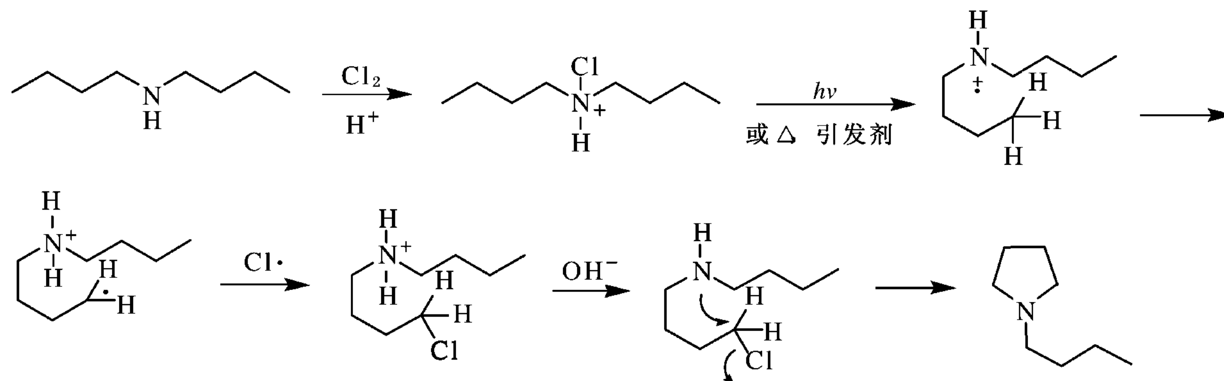
1,5-氢迁移重排还常见于氧、氮等杂原子上。例如著名的 **Barton 反应**，可将丁醇类的亚硝酸酯转化为 γ-醇酮肟。这一反应广泛用于甾族化合物选择性官能团化[21]。



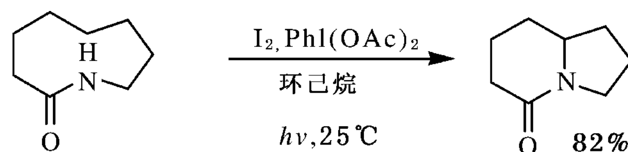
再如，



Hofmann-Löffler 反应，也叫做 **Hofmann-Löffler-Freytag Reaction 反应**，是将 *N*-氯代胺在光解或加热条件下，经氮自由基正离子1,5-氢重排及分子内亲核取代，转变为四氢吡咯类衍生物。[22]

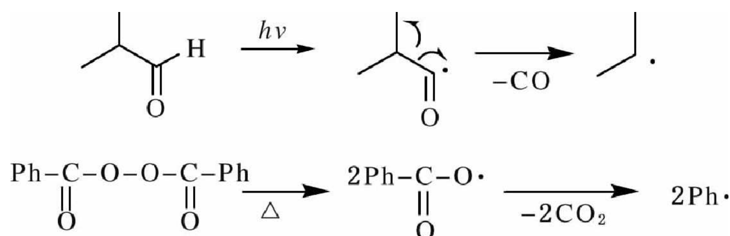


为避免使用强酸条件，可通过碘与二乙酸亚碘酰苯反应形成 *N*-碘代物，然后使反应体系受热或光照形成氮自由基，再进行远程夺氢反应。该反应对碳酰胺、磺酰胺以及磷酰胺等体系极为有效。例如，吲哚嗪啶的合成。

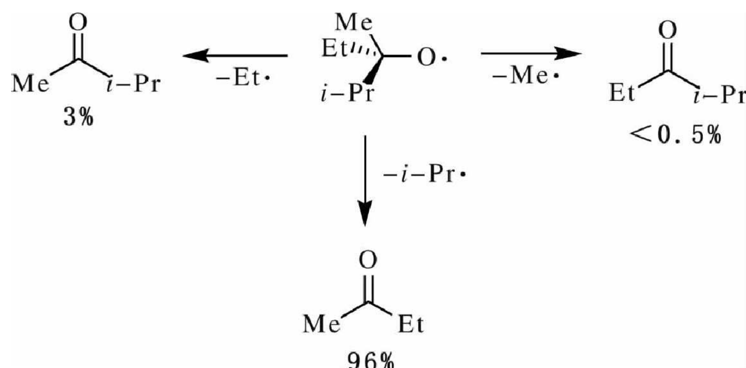


(4) 碎片化

前面已经在自由基的引发反应过程中涉及**碎片化反应**(fragmentation of radicals)。通常消除的是 CO 或 CO_2。

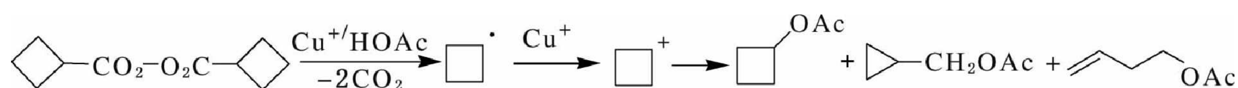


烷氧基自由基的 *β*-裂解反应也容易发生。若有多种选择时，以生成最稳定的自由基为主：



(5) 氧化还原反应

在适当的氧化剂或还原剂存在下，自由基可被氧化为正离子或被还原为负离子。例如



上述反应中，包括 Cu^+ 离子从环丁基自由基中转移出一个电子，从而被氧化为环丁基正离子。后者可能发生正离子重排，产生新的正离子。再与醋酸反应得到相应的产物。

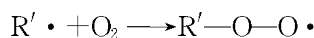
分子氧处于叁线态，电子结构为·O=O·，具有顺磁性，相当于一个双自由基，其电子排布情况如下：$(\sigma_{1s})^2(\sigma_{1s}*)^2(\sigma_{2s})^2(\sigma_{2s}*)^2(\sigma_{2px})^2(\pi_{2py})^2(\pi_{2pz})^2(\pi_{2py}*)^1(\pi_{2pz}*)^1$。氧气能与自由基很快地结合。在光照或在某些催化剂如油溶性的金属以及氧化物、过氧化物等存在下所产生的自由基作用，产生氢过氧化物、过氧化物等产物。这种反应称之为自由基的**自氧化反应**(auto-oxidation)。自氧化反应的机理一般为：

链引发：引发剂 ⟶R·



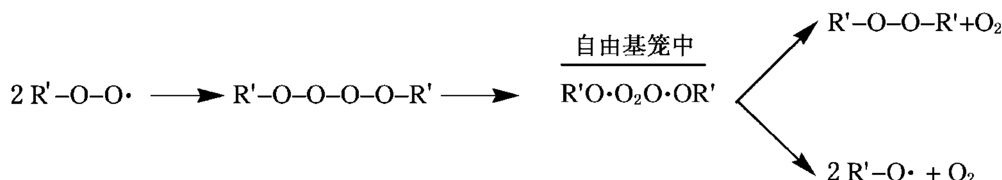
$R\cdot + O_2 \longrightarrow R{-}O{-}O\cdot$；　$R\cdot + R'H \longrightarrow R'H + R'\cdot$

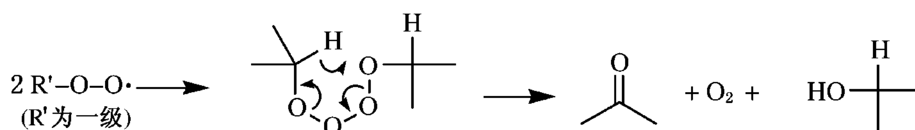
链增长：$R{-}O{-}O\cdot + R'H \longrightarrow R{-}O{-}OH + R'\cdot$



$R'\cdot + O_2 \longrightarrow R'{-}O{-}O\cdot$

链终止：



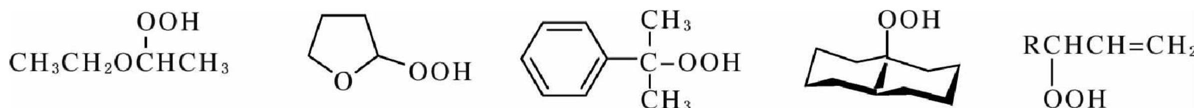


有些烷氧基自由基会从笼中逃逸，引发新的链反应。

在大多数情况下，自氧化反应取决于有机物中氢原子被另一自由基夺取的难易程度。电子越丰富越容易发生自氧化，所形成的 R 也是较稳定的。例如，下列芳脂烃用氧进行氧化的相对活性：

$PhCH(CH_3)_2$	$PhCH_2CH{=}CH_2$	Ph_2CH_2	$PhCH_2CH_3$	$PhCH_3$
1.0	0.8	0.35	0.18	0.015

下面列举若干常见的自氧化产物。



醚类化合物，如乙醚、THF、1，2 二甲氧基乙烷等，自氧化生成爆炸性极强的过氧化物，如齐聚产物 $EtO{-}(CHCH_3{-}O{-}O{-})_nH$。这些过氧化物的沸点较高，因此在处理醚类溶剂时切忌蒸得太干，以免造成局部过氧化物浓度过大而发生意外。而 $CHCl_3$ 自氧化能够产生极毒的光气，故市售氯仿多加入少量乙醇作为一个很好的自由基反应链终止剂。

氧分子与许多有机物进行反应产生自由基，在高温下润滑油特别容易变质，橡胶、油脂，以

及塑料等高分子材料的老化和变质都与自氧化有关。

自由基阻抑剂有时称为阻聚剂或抗氧剂。常见的自由基阻抑剂主要有多元酚(如氢醌)、芳香胺、硫醇、三价膦等。抗氧剂能抓住过氧自由基,切断链式过程,从而可阻止烃类变质。过氧化氢类化合物本身是自氧化产物也是引发剂。自氧化反应也是自催化反应。三价膦可还原过氧化氢类物质,使产物稳定。芳香胺、酚等也广泛用作抗氧剂,其通过生成活性很低的自由基,不再与反应物分子进一步作用而引发新的链反应。

阻聚剂、阻抑剂(抗氧剂)也可用作检定自由基反应,这时也叫做自由基截获剂。

氧分子是很特殊的反应物。它既可把有机物氧化为过氧化的自由基,但同时又能抑制链式反应,$R\cdot + O_2 \longrightarrow R—O—O\cdot$。因此,在研究聚合反应或进行光化时,必须除去氧气。

由于过氧化物自由基在夺氢时,具有良好的选择性。一般位于苄基位、烯丙位以及叔碳上的氢活性高,容易被夺取。例如

70℃ 2天 OOH 44%~57%

若能进行有效的控制,就可以用在有机合成之中。例如,由十氢化萘制备6-羟基环癸酮。

H In· −In−H O₂ O−O· R−H −R· O−OH H₂SO₄

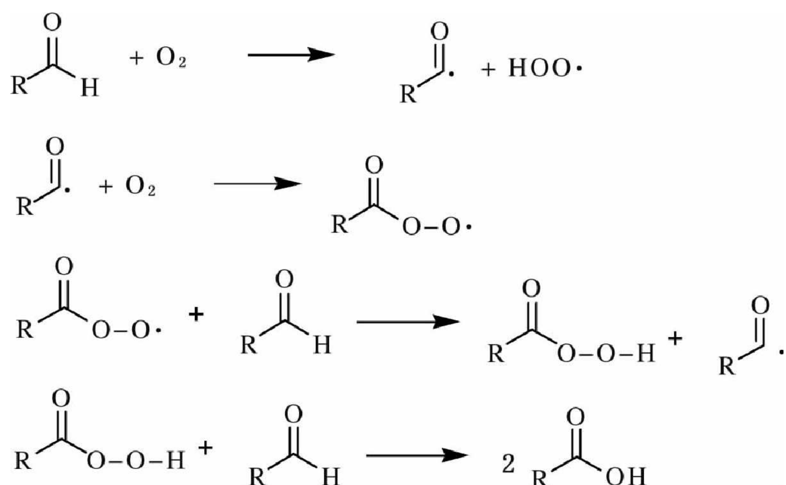
O−O⁺(H)H −H₂O O⁺ O + H₂O −H+ O HO OH O

异丙苯空气氧化制丙酮和苯酚,在工业上已得到成功应用。这一反应中,原料所有的原子都转化为产物,是一个典型的原子节约反应。

$$PhCH(CH_3)_2 \xrightarrow[115℃,\ 0.05MPa]{O_2} Ph-C(CH_3)_2-O-OH \longrightarrow PhOH + (CH_3)_2C{=}O$$

$$Ph-C(CH_3)_2-O-OH \xrightarrow{H^+} Ph-\overset{+}{O}(CH_3)_2 \cdots O-\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow H_3C-C(CH_3)(OH)-O-Ph \longrightarrow PhOH + (CH_3)_2C{=}O$$

醛在空气中可自氧化形成相应的羧酸,反应机理如下所示。

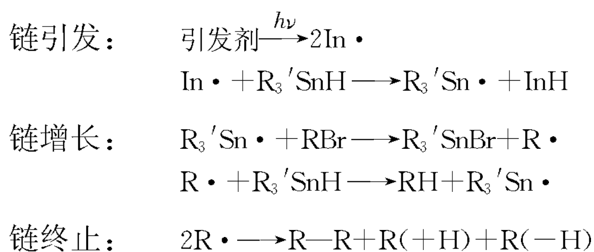


(6) 取代反应

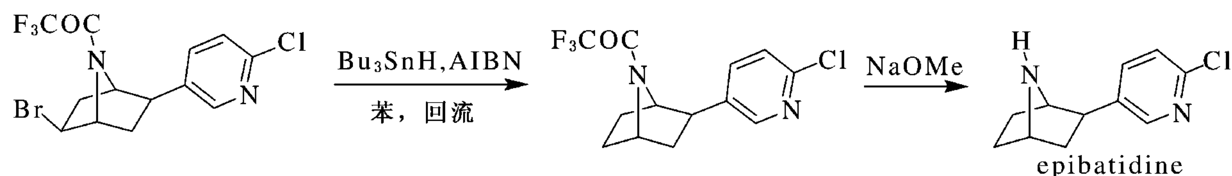
自由基可以从分子中夺取一个原子而生成另一个自由基。哪一个原子被取代取决于自由基的活性、键的离解能、温度、溶剂等反应因素。

自由基结构与活性的关系可从反应速率和平衡来探索。自由基的相对活性可用实验来测定或通过计算确定。通常采用竞争法，让两种反应物在相同条件下，测定其浓度降低速率的比例，反映出它们的活性。各类氢的活性次序一般为：苄基 ＞叔 ＞仲 ＞伯 ＞甲基 ＞ 芳基。例如在脂肪烷烃中，Cl·夺不同碳原子的氢的比例为 1°∶ 2°∶3°＝ 1∶4.3∶46，而 Br·夺氢的比例 1°∶2°∶3°＝ 1∶250∶6300。夺取氢的各种卤素自由基的活性次序为 F·＞ Cl·＞Br·＞ I·。可见，自由基活性越高，其选择性则越低。

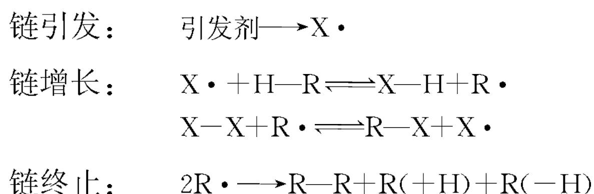
1) 自由基还原脱卤　H—Sn 键较弱，以 Bu_3SnH 为代表的烷基锡试剂是常用的还原剂，可将卤代烷，特别是碘代烷以及溴代烷还原为相应的烃。其反应机理如下，

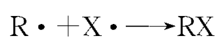
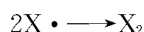


例如，在生物碱 epibatidine 的合成中就利用了溴化物的自由基脱溴作用。[23]



2) 卤代反应　自由基卤代反应的机理如下所示。

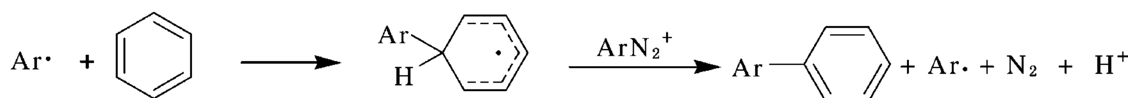


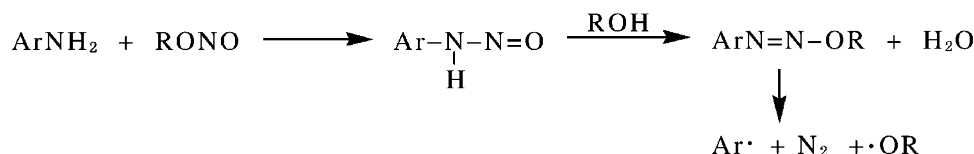
在自由基反应中，不仅要求总的反应是放热的，而且要求链增长步骤中每一步都是放热的或是微量吸热的。各种卤代反应的焓变分别为：F －423kJ/mol；Cl －92kJ/mol；Br －17kJ/mol；I ＋67 kJ/mol。氟代过于激烈，反应难以控制；氯代需要引发，可顺利进行；溴代需较高温度才能发生；碘代很难发生。实际发生的是其逆过程，即碘代烷被 HI 还原 RI ＋ HI ⟶ R—H ＋ I_2常用的卤代试剂有 NBS，NIS，NCS，SO_2Cl_2，*t*-BuOCl 等。其中，*t*-BuOCl 的引发阶段是先生成活性较高的叔丁氧基自由基，后者再夺氢。这一氯代试剂的活性介于 Cl_2与 Br_2之间。反应的选择性与温度、溶剂等有关。在氯苯中，3°∶2°∶1°＝ 60∶10∶1。

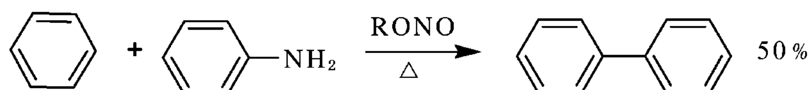
3）芳香族自由基取代反应　一些芳香重氮化合物加热分解出芳基自由基，可用于联苯的制备(**Gomberg-Bachmann 反应**)。反应中首先芳基自由基与另一苯环偶联后形成环己二烯基自由基，其作为链传递者，再和另一分子芳香重氮正离子作用形成联苯，同时释放出氮气和芳基自由基。

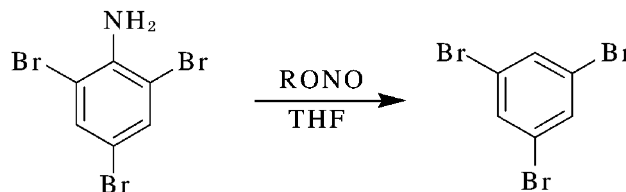




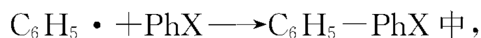
再如：







芳核自由基取代反应与亲电取代反应相比，受定位基团的电子效应的影响很小。取代主要发生在邻位，其次是对位。无论供电子基还是吸电子基，都能加速反应。例如在反应



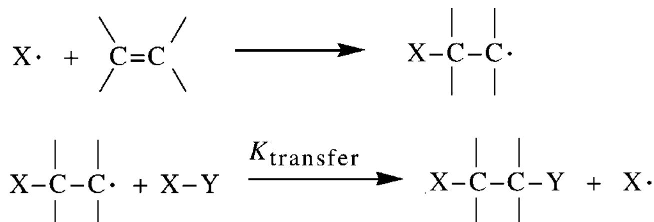
PhX	*o*	*m*	*p*	相对速率(以苯为 1)
Ph-CH_3	67	19	14	1.23
Ph-NO_2	62	10	28	2.94

可见，自由基取代反应与被取代的芳香化合中所带有的基团关系不大。

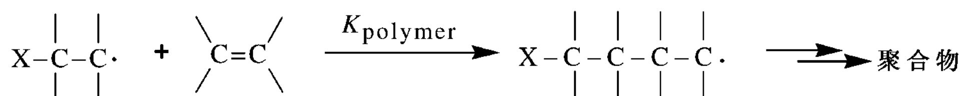
(7) 自由基加成与消除反应

当体系中存在双键或叁键不饱和化合物时，自由基可能发生加成反应。烷基自由基能够加到烯烃双键上形成新的C—C键，是工业制备聚合物的重要基石。

自由基加成反应也包括链的引发、链增长以及链终止等步骤。根据链转移的效率，自由基对双键的加成可以生成小分子或高分子。中间体自由基反应的相对速率以及许多可发生夺取反应的中性物种的浓度，如三丁基氢化锡，对反应的结果极为关键。若要成功地进行加成反应，起始烷基自由基加成速率必须快于它从一个氢授体上夺取氢原子的速率，但加成后的自由基与氢授体的反应速率必须比与双键再加成反应的速率要快，否则将得到聚合物。此外，链增长步骤必须比自由基相互结合的链终止步骤有更强的竞争力。

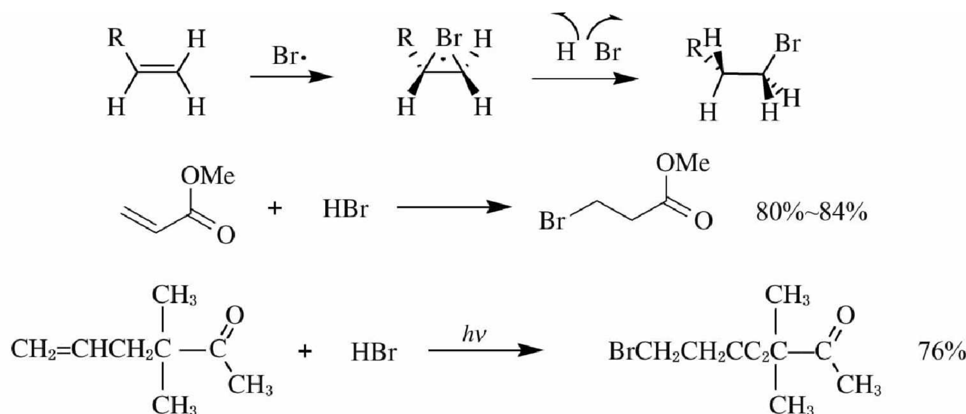


或者，

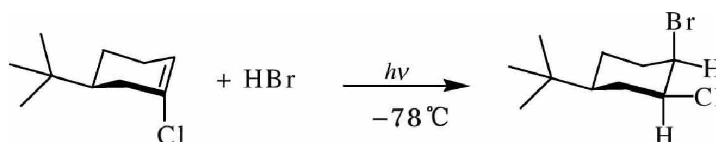


若 $k_{transfer} \gg k_{polymer}$，则得到简单的加成产物，而当反应 $k_{polymer} \gg k_{transfer}$ 时，就会得到聚合物。能够按自由基方式对不饱和键加成的化合物很多，包括氢卤酸、多卤代烷、醛等。自由基加到烯烃上的加成速率取决于双键上取代基团的特性，对于烷基自由基吸电子基团的存在有助于自由基的加成。加成的取向受空间效应与电子效应的影响。

1）加卤化氢　在过氧化物作用下，烯烃与氢溴酸的加成符合反马氏规则，反应按自由基机理进行。



反应以反式加成为主，是因为产生了带有未成对电子的溴桥。

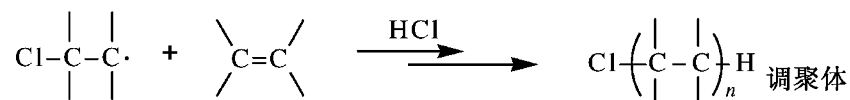


加HCl时，情况较为复杂。由于在链传递过程中，碳自由基从HCl中夺氢需要吸收20～40 kJ/mol的能量，因此容易发生向另一个烯烃的加成。



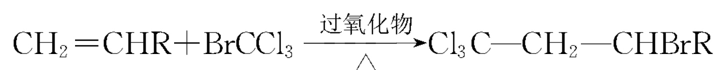


因此，烯烃与 HCl 在自由基条件下的加成可得到调聚体(telomer)化合物。

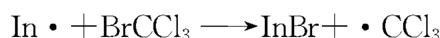


虽然 HI 的化学键较弱，然而碘原子与碳碳双键的结合比较困难，需要吸收约 30 kJ/mol 的能量，所以难以进行链传递增长。对于 HF，由于 HF 难以均裂，所以也不能发生自由基加成。

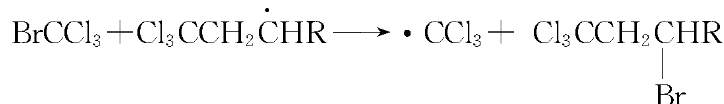
2）加多卤代烷　多卤代烷，尤其是三卤代烷及四三卤代烷，在自由基引发剂存在下，可以按自由基机理进行加成。



上述加成产物不是 Br—CH_2—CHR—CCl_3，这一区域选择性是由于 C—Br 键比 C—Cl 键弱，C—Br 键优先断裂，产生 · CCl_3，并加在取代较少的烯键碳上，其机理如下。

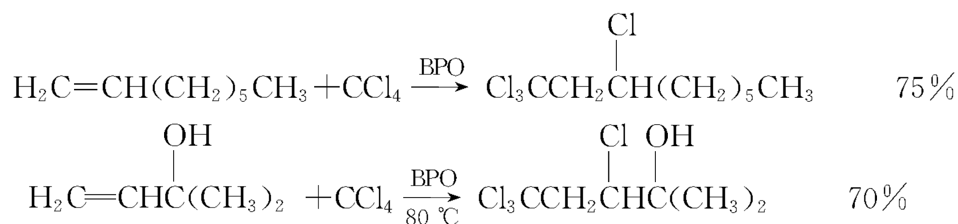




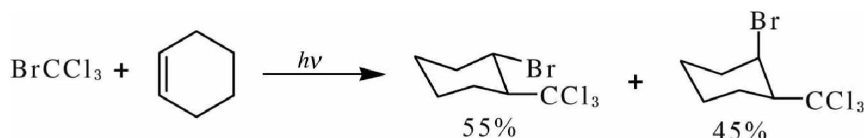


多卤代烷的活性次序为 CBr_4＞$CBrCl_3$＞CCl_4＞CH_2Cl_2＞CH_3Cl。

多卤代自由基加成具有亲电性的特征。对于烯烃 CH_2═CHR，CX_3 · 一般加到末端碳原子上。R 是推电子基或具有动态＋C 效应，加成速率加快。一些常见的基团对反应的影响为 Ph≌Me ＞ H ＞ $PhCH_2$＞ CH_2Cl ＞CH_2CN。多卤代烷与烯烃的自由基加成在有机合成中具有一定的应用价值，如，



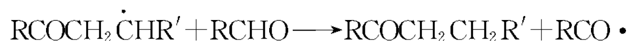
$BrCCl_3$在与环己烯进行加成时，没有立体选择性，得到了两种立体异构体。这说明中间体是环己基自由基。



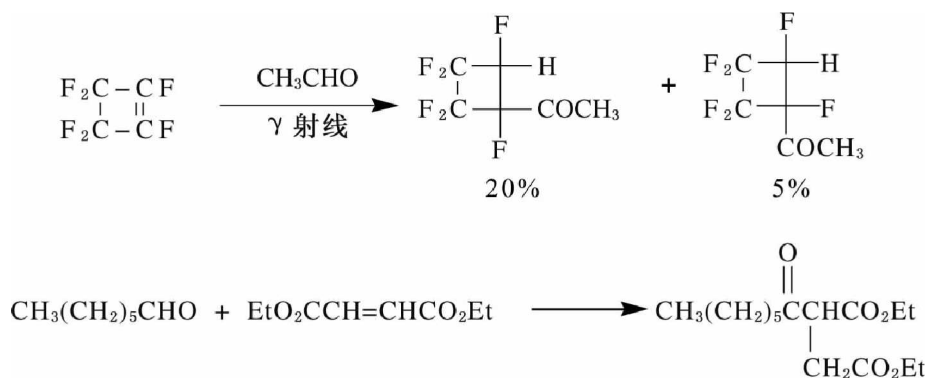
3）加醛、硫醇　醛羰基上的C—H键以及硫醇上的S—H键也容易均裂。所以，醛、硫醇在自由基条件下可按自由基机理进行加成。自由基链的传递者分别为RCO·以及RS·。以醛的加成为例，反应过程如下。



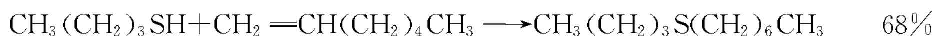


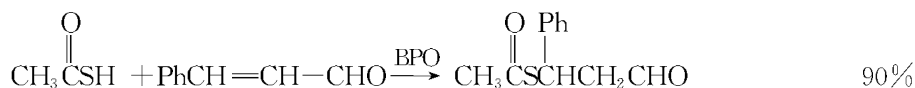


由于酰基自由基具有较高能量SOMO轨道的自由基，易与低能量的LUMO反应分子迅速作用，为亲核自由基。酰基自由基与α,β-不饱和羧酸、酯、酮等的加成一般具有良好的产率，很好的合成应用价值。例如

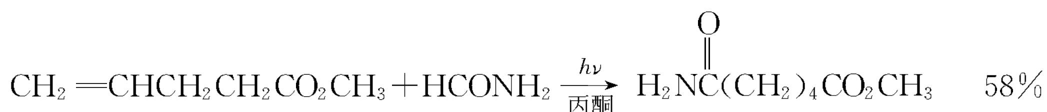


硫醇和硫代羧酸也能按照自由基方式加成。

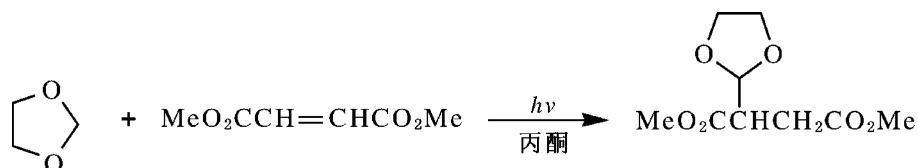




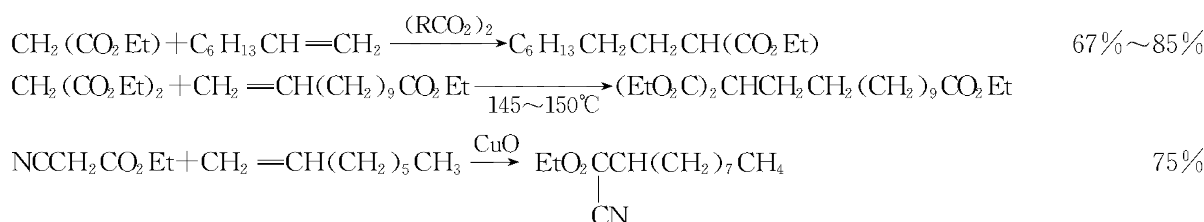
这两种加成都有不同程度的调聚物生成，反应体系中应加入过量的醛及硫醇，以促进单一加成。与之类似的还有甲酰胺与烯烃的加成。反应一般用丙酮作为光敏剂，在光照条件下，产生·$CONH_2$自由基，与烯烃进行加成。



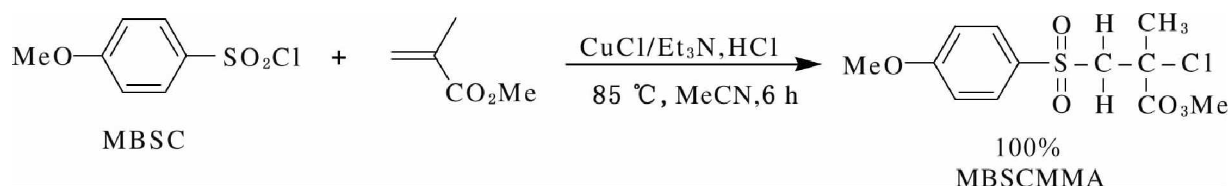
1,3-二氧杂环戊烷，即甲醛的乙二醇缩醛，也能在上述条件下对烯烃进行自由基加成。



4）羧酸及其衍生物对烯烃的加成　羧酸及其酯类化合物，尤其是丙二酸二乙酯、乙酰乙酸乙酯、氰乙酸乙酯等含有活泼亚甲基的化合物，容易被夺氢产生较稳定的自由基，从而对烯烃进行加成，反应具有链式特征。通常采用过氧化物如过氧化二苯甲酰、过氧化二叔丁基为引发剂，使用六个碳原子以上的烯烃。需要的反应温度较高，一般为150～170 ℃。例如

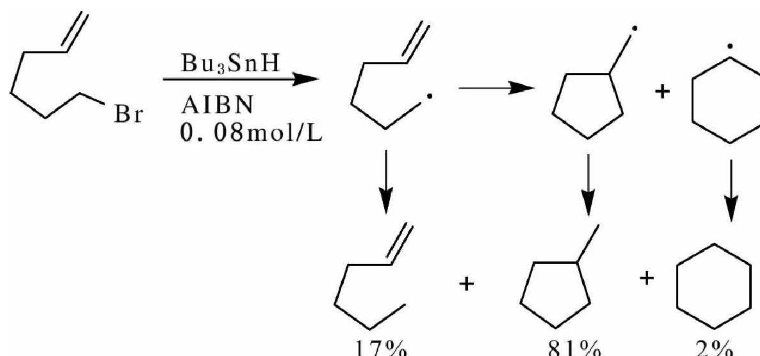


对甲氧基苯磺酰氯也可以按自由基机理进行加成，例如[24]

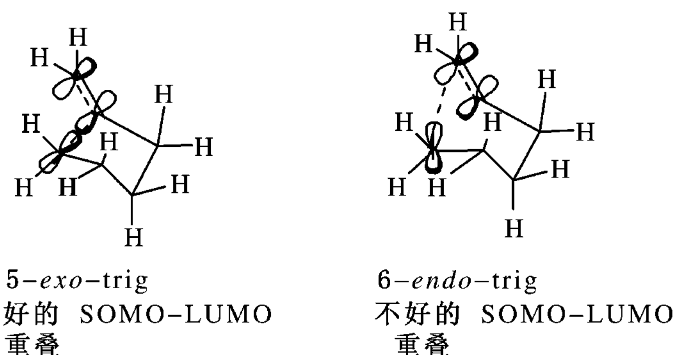


(8) 分子内加成和消除反应　若分子中同时存在烯键等不饱和键，就可能发生分子内的自由基加成反应[25]。由于热力学熵因素的影响，分子内的自由基加成反应通常比相应的分子间反应更为有利，反应速率很快。这类反应在含碳环和杂环的天然产物的合成中获得了广泛的应用。

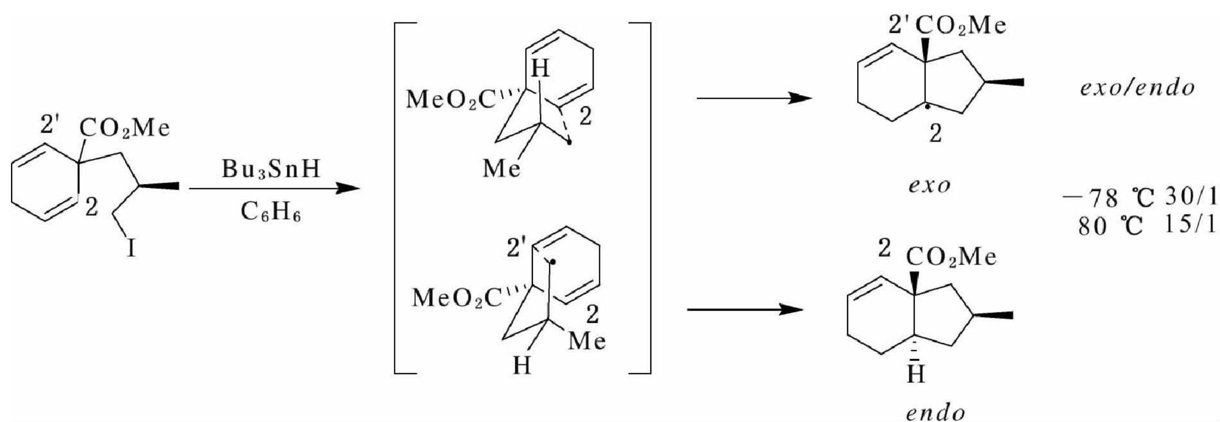
对于通过外型加成方式构建五元环的分子内的自由基加成反应最为有利，而内型加成将产生六元环，这一现象符合 Baldwin 规则，其中立体电子效应起着最为关键的作用。例如，5-己烯基自由基的关环反应受动力学控制，主要生成五元环而非六元环。例如，



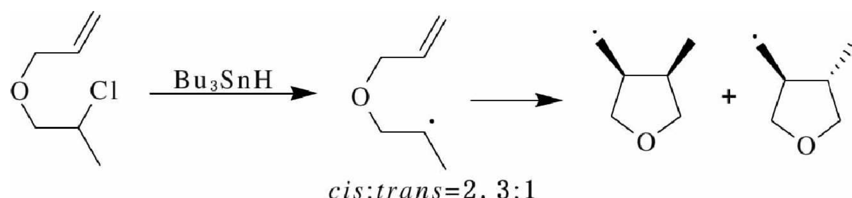
另外，从几何结构上来看，5-己烯的碳链长度在理想的伸展情况下并不足以让自由基靠近末端的双键碳原子。形成五元环过程中更加适合于分子轨道的重叠，因而虽然得到的是稳定性相对较差的伯碳自由基，但仍倾向于形成五元环。



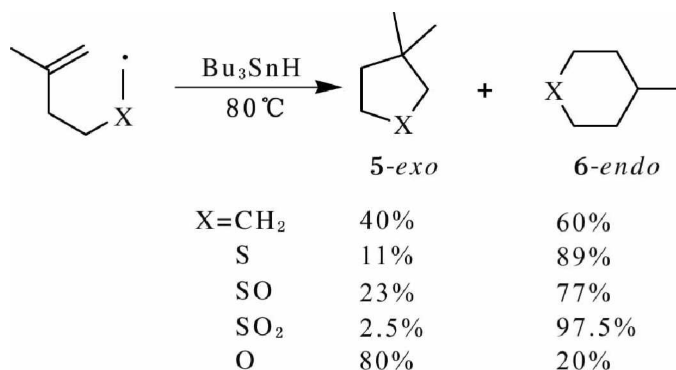
当生成的自由基较稳定，且无好的氢供体时，主要生成六元环。又如[26]



分子内自由基加成在有些情况下具有一定的立体选择性，例如[27]

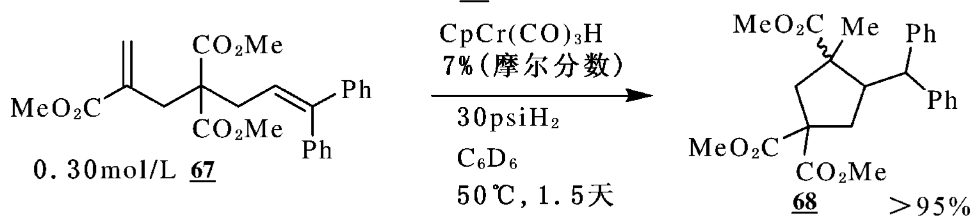


通常，分子的环化加成方式受立体电子因素影响。但分子的极性因素在某些情况下也会起主导作用。例如在下列几种杂原子取代的5-甲基己烯基自由基的环化中，随着X的不同，6-*endo*加成的量也发生改变[28]。



	5-*exo*	6-*endo*
$X=CH_2$	40%	60%
S	11%	89%
SO	23%	77%
SO_2	2.5%	97.5%
O	80%	20%

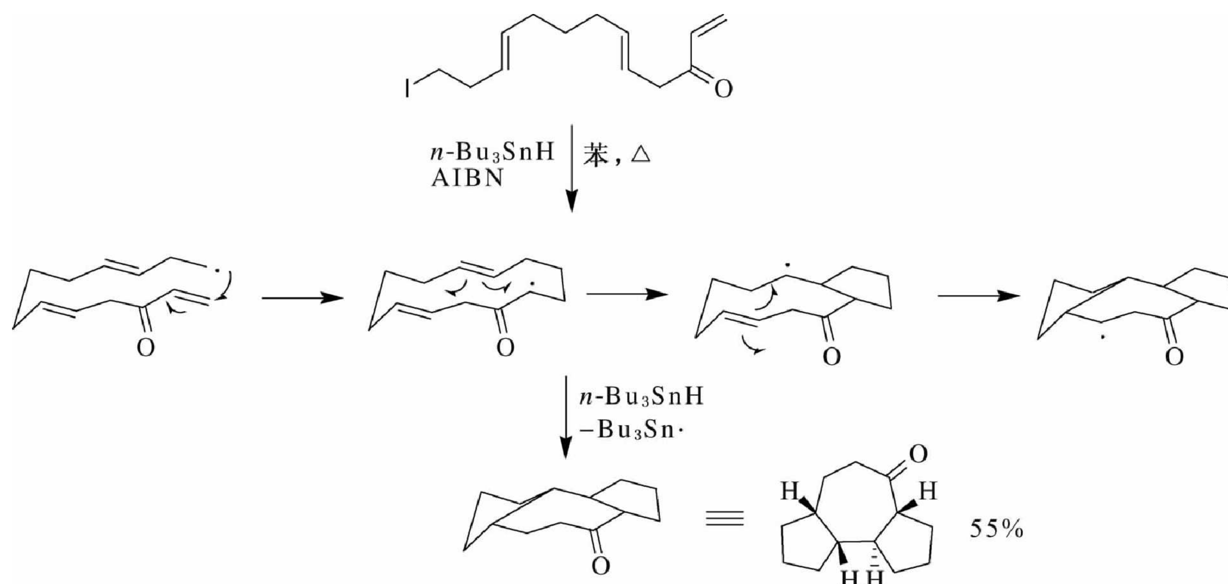
另外，由于自由基关环反应常用的有机锡试剂，如 $SnBu_3H$，具有较大的毒性且价格昂贵，使其在工业上的应用受到限制。人们在不断寻求新的自由基引发剂，比较成功的如 $CpCr(CO)_3H$、$(Me_3Si)_3SiH$、$(Me_3Si)_3GeH$、$HGaCl_2$、$HInCl_2$、$Cp_2Zr(H)Cl$ 等，这类化合物中的金属-氢化学键约为 60 kcal/mol，比 Sn-H(78 kcal/mol)略弱些，因此链转移的条件也略有差别，一般更加温和。例如，最近报道了以 $CpCr(CO)_3H$ 作为催化剂，0.3 mol/L 的烯烃 **67** 可在氢气条件下进行自由基环化，得到产物 **68**[29]。



通过关环反应制备中环(七～九元环)化合物的产率一般很低，不过目前所报道的这类自

由基关环反应成功的例子也呈不断增加的态势。还可以通过选择合适的底物和反应条件，利用自由基关环反应合成大环化合物(10～20 元环)。这种形成大环的反应通常在极稀的溶液中进行，碳自由基与末端的缺电子烯烃通过 *endo* 方式加成得到大环。

如果自由基反应得到控制，使自由基链的终止与另一条链的引发连接起来，就可以发生**自由基 Domino 反应**[30]。例如下列碘代的直链不饱和酮进行 Domino 反应，形成三个酯环，包括用一般方法较难合成的七元环。反应中的立体化学由反应过程相应的优势构象所决定。



4.4 卡宾

卡宾也是有机反应中常见的活性中间体。

4.4.1 卡宾的结构和产生

卡宾(carbenes)是含有二价碳的电中性中间体，在另外两个非键轨道中还存在两个价电子。一般来说，卡宾只能瞬间存在，具有很高的反应活性，比一般的离子及自由基更不稳定。但近年来也发现了许多可以在常规条件下稳定存在的卡宾。

最简单的卡宾是亚甲基卡宾∶CH_2，其他的卡宾可以看作取代的亚甲基卡宾。根据IUPAC的命名规则，卡宾称为 ylidene，中文译作“叉”。如 CH_3CH∶称为 ethylidene。不过人们仍习惯于使用俗名，即以亚甲基卡宾作为母体，将取代基放在卡宾名称之前。如∶CCl_2称为二氯卡宾，CH_3CH∶称为甲基卡宾。常见的卡宾主要有以下几种：

1) 烷基及其他烃基取代的卡宾：∶CH_2，∶CHR，∶CRR′ (R,R′ =烷基，烯基，炔基，芳香基)。

2) 卤代卡宾：∶CHX，∶CRX，CX′X″(X = F，Cl，Br，I)。

3) 其他杂原子或官能团取代的卡宾：∶CHZ，∶CRZ，CZ′Z″ (Z,Z′Z″ = —OR，—SR，—CN，—CO_2R，RCO—等)。

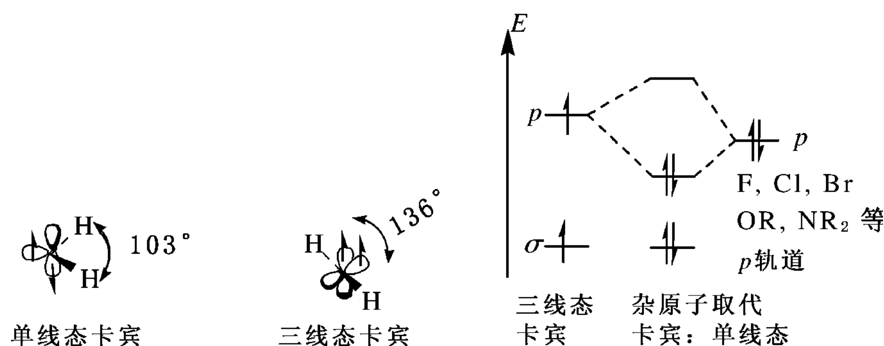
4) 烯碳卡宾：R_2C=C∶，R_2C=C=C∶ (R =烷基，芳香基等)。

(1) 卡宾的电子结构

卡宾为两价碳活性中间体，具有两个非键电子，其在两个未成键轨道中的排布可有两种方式。如果两个电子是自旋配对的，处于同一轨道中，则为**单线态卡宾**。若每个轨道中各填充一个电子，则是自旋平行的，为**三线态卡宾**。单线态卡宾具有弯曲的 sp^2 杂化结构，成对电子占据了空的 sp^2 轨道，还有一个空的 p 轨道。三线态卡宾相当于一个双自由基具有两个可能的电子状态：一种是弯曲的 sp^2 杂化结构，两个电子或者分别占据一个未占轨道；另一种是具有线形的 sp 杂化结构，两个电子各占用一个空的 p 轨道。采用介于后两种情况中间的结构也有可能存在。实验观察和分子轨道计算的结果均显示，多数卡宾具有非线形三线态的基态结构，键角约为 136°。单线态的卡宾中 HCH 的键角为 103°。

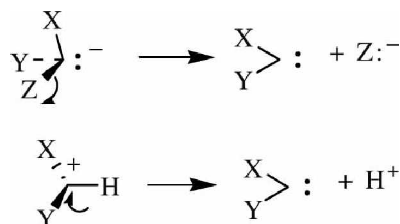
当重氮甲烷进行光解时产生单线态和三线态卡宾的混合物。在惰性气体存在下，单线态经与惰性气体分子碰撞而去活化，转变为三线态卡宾。这反映出单线态卡宾的能量较高，相当于卡宾的激发态，而三线态卡宾较单线态卡宾稳定，相当于基态。三线态的卡宾比单线态的卡宾在能量上低约 36 kJ/mol。

当卡宾的两个取代基具有未共享电子对时，(即为 α-电子对供体如 Br，OR，NR_2 等)，由于 p-p 共轭作用使卡宾的 p 轨道能量升高，促使卡宾的两个非键电子成对填充在 σ 轨道中，因此采取单线态。例如二氯卡宾 $:CCl_2$ 是单线态卡宾。一般认为，卡宾上的取代基的电负性越大，σ 轨道中的 s 成分越多，p 轨道与 σ 轨道之间的能量差越大，越有利于采取单线态结构。

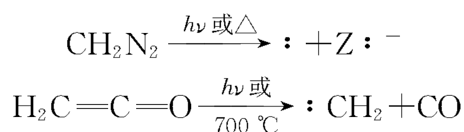


(2) 卡宾的生成

卡宾的生成方式主要有两大类型。一是经由烯酮、重氮等化合物的热解或光解反应形成，另一种则是通过 α-消除的方式产生卡宾。后者还可分为两种方式：



1) 热解或光解　烯酮、重氮等化合物在光照、加热或过渡金属催化下分解，放出 N_2、CO 等小分子形成相应的卡宾。

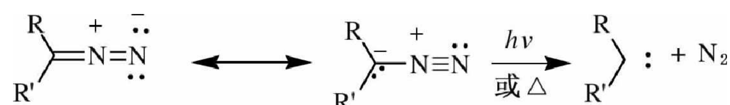


$$CH_2N_2 \xrightarrow{h\nu \text{或} \triangle} :+Z:^-$$

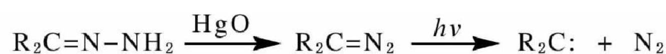
$$H_2C{=}C{=}O \xrightarrow[700\ ^\circ C]{h\nu \text{或}} :CH_2 + CO$$

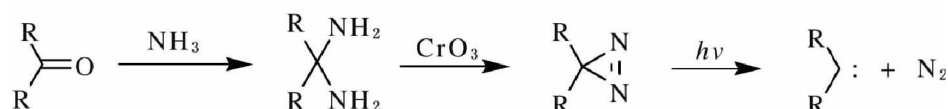
由重氮甲烷制备卡宾是一个应用极为广泛的反应。其他重氮化合物在气态或在溶液中进

行裂解，是制备卡宾的一般方法。

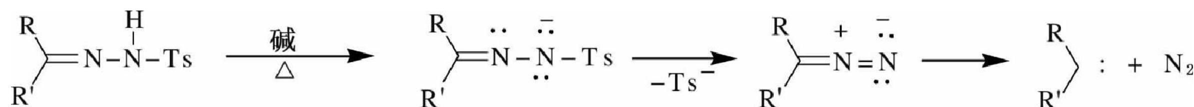


当某些重氮化合物的处理有困难时，可以首先产生重氮化合物的前体，然后将其转化为重氮化合物，不经分离直接使其分解得到卡宾。例如，腙类化合物通过氧化得到重氮化合物，或二氮缩酮氧化得到 3H-二氮杂环丙烯，分解后得到卡宾。

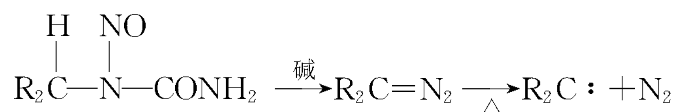




对甲苯磺酰腙与碱作用转变成对负离子，再经消除形成重氮烷烃，之后在一定的条件下分解得到卡宾。这个过程通常被称为 **Bamford-Stevens 反应**[31]。

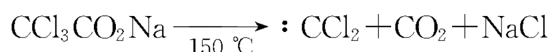


另外，*N*-亚硝基-*N*-烷基氨基甲酰胺与碱反应也可以制得重氮化合物，然后无需分离直接用于制备卡宾。

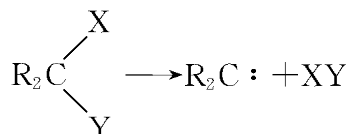


由重氮烷烃光解得到的卡宾具有很高的能量，因此反应的选择性不高。重氮烷烃的热解可用过渡金属，特别是铜和铑盐，如 $Rh_2(OAc)_4$，CuCl 等的盐催化，热解形成的卡宾能量较低，因此具有较好的选择性。一般认为这类反应中的活性物种是金属化卡宾而不是游离的卡宾。

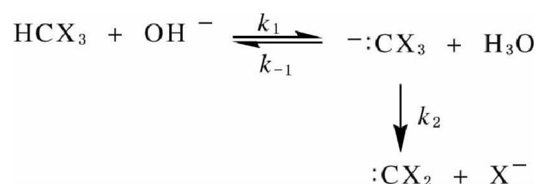
三氯乙酸钠在非质子性溶剂，如乙二醇二甲醚中加热回流，分解得到二氯卡宾。



2）α-消除反应　即是在同一个碳原子上经一步或两步反应，消除两个基团得到卡宾。卤代卡宾的制备大多采用这一方法。



尤其是当 X 为卤素，Y 为 Li，Zn，Sn 等金属时。卤仿 CHX_3 通过 α-消除 HX 得到二卤卡宾。采用超声辐射以及使用相转移催化剂对卡宾的产生有明显的促进作用。



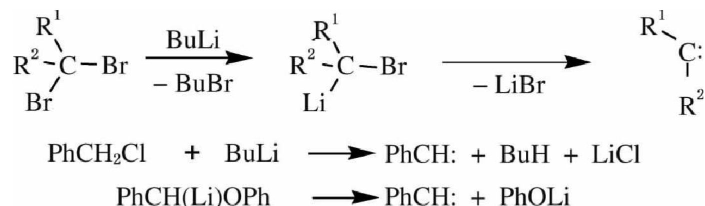
从卤仿制卡宾的难易程度依卤素不同而不同。卤素的电负性越大，则 α-H 的酸性越大，相应的三卤代甲基负离子也应越容易形成，其稳定性也越大。然而，影响碳负离子稳定性的因素除诱导作用外，还包括卤素通过 d-π 作用接受负电荷的能力。卤素的 d 轨道与碳原子的 p 轨道侧面相互交盖，可以将碳负离子上的电荷分散，降低体系的能量，使碳负离子稳定。这种作用以碘更为有效。上述诱导与共轭共同作用的结果，使卤仿制卡宾的第一步反应的活性次序为：$CHI_3 > CHBr_3 > CHCl_3 \gg CHF_3$。

反应的第二步失去卤素负离子形成二卤卡宾。二卤卡宾是高度缺电子的物种，其稳定性与卤素的给电子能力有关。卤素给电子共轭效应能力大小为 F > Cl > Br > I。因此生成二卤卡宾的这一步含有氟原子时更为有效。考虑到离去能力是 I > F，因此综合作用的结果是 HCF_2I 比 HCF_3 更容易形成 CF_2：。影响卤仿产生二卤卡宾的因素很多。在某些情况下，反应也可能不经生成碳负离子，而是协同地消除卤化氢直接生成二卤卡宾。

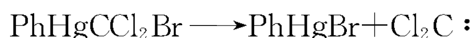


$$OH^- + HCBrF_2 \longrightarrow Br^- + H_2O + F_2C:$$

偕二卤代烷烃通过与有机金属锂化合物或金属的作用消去卤素得到卡宾。在很多此类反应中，人们怀疑是否确实存在游离的卡宾。更为可能的是，卡宾以与金属配位的形式存在于反应中，或者是与一个盐一起束缚于溶剂笼中，也可能反应中的活泼中间体事实上不过是有机金属化合物而并非所谓的卡宾。这些不同于游离的卡宾，但在反应中能形成与卡宾相同产物的有机金属化合物或配合物中间体被称为**金属化卡宾或卡宾体、类卡宾**(carbenoids)。

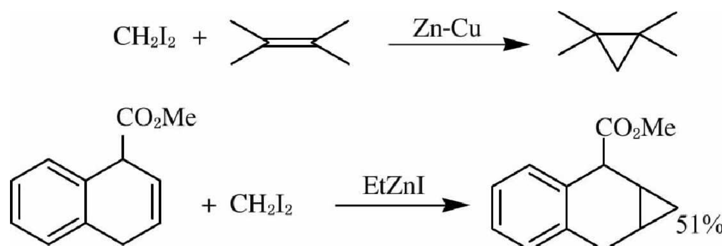


三卤甲基汞衍生物在温和条件下经过光解也会产生二卤卡宾。

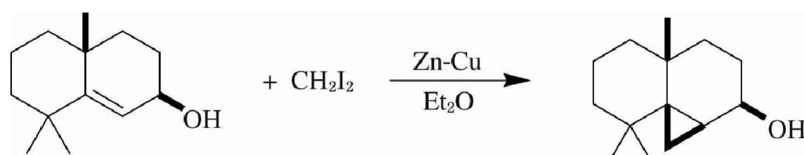


$$PhHgCCl_2Br \longrightarrow PhHgBr + Cl_2C:$$

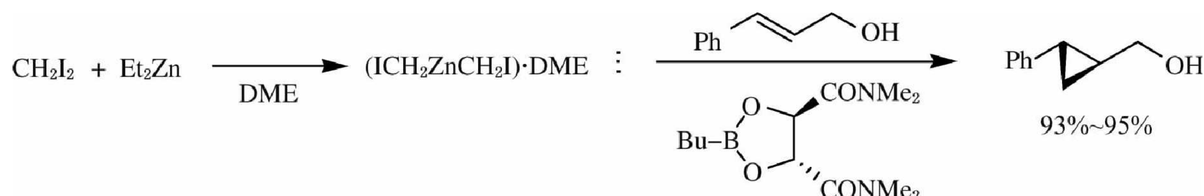
3) Simmons-Smith 反应[32,33]　烯烃在二碘甲烷和锌铜合金(铜含量 1%～3%)或二乙基锌作用下，生成环丙烷衍生物，称之为 **Simmons-Smith 反应**。这是一类很有价值的环丙烷化反应，许多烯烃都发生此类反应。形式上看，该反应产生卡宾：$CH_2I_2 + Zn(Cu) \longrightarrow CH_2$：，随后与烯键加成得到环丙烷。据认为活性中间体实际上是络合物$[ICH_2ZnI]$或$[Zn(CH_2I)_2]$，中间体与烯烃反应经历了双分子反应的历程，得到环丙烷和碘化锌。



Simmons-Smith 反应受到底物烯烃中某些位置的羟基的影响。当底物中含有烯丙基和高烯丙醇或醚的结构时，反应的速率会大大提高。五元或六元环的烯丙醇与卡宾反应后可立体专一性地得到环丙基处于与羟基顺式位的产物。例如

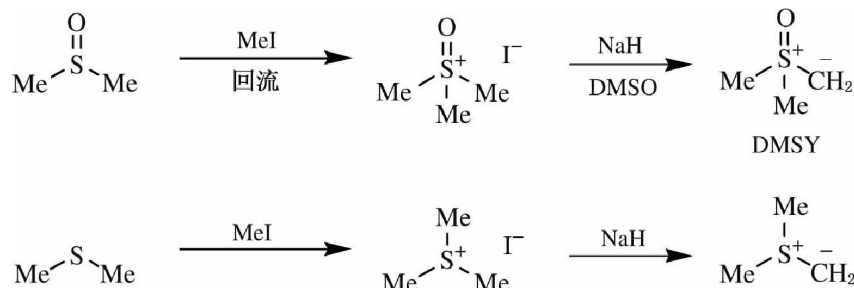


除锌铜合金及二乙基锌外，还有许多引发 Simmons-Smith 反应的试剂，如 Zn/Cu(I)、Zn/Ag、三烷基铝、三甲基氯硅烷催化剂等。添加三氟乙酸可以促进 Simmons-Smith 反应。[34]在硼酸衍生的手性二氧杂硼杂噁烷存在下，可以实现不对称环丙烷化。例如，

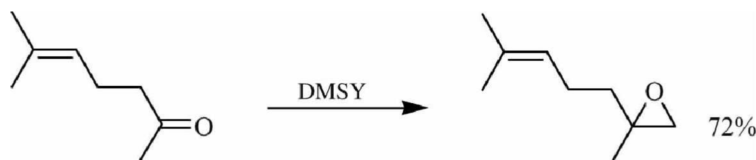


使用手性助剂也可以使非官能团化烯烃进行不对称环丙烷化[35]。

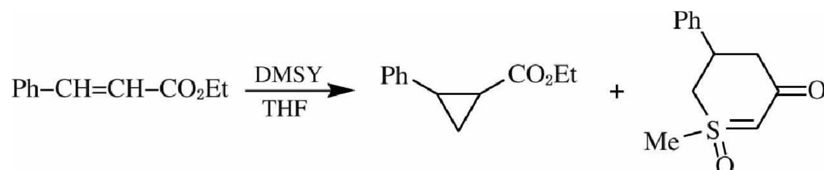
4) **锍叶立德**(sulfonium yildes) 从形式上看，锍叶立德与磷叶立德类似，也是两性离子。通常是先制备合适的锍盐，再用适当的碱脱质子制得锍叶立德[36]。例如，三甲基碘化砜可以方便地通过 DMSO 和碘甲烷制备，用 NaH 等在 THF 溶剂中处理后，得到相应的一个常用的非常有效的亚甲基转移试剂锍叶立德，简称 DMSY。类似地，而甲硫醚代替 DMSO，可以得到三甲基碘化锍，在强碱作用下脱除 HI 得到锍叶立德 $Me_2S^+-CH_2^-$。这两种锍叶立德相当于是被 DMSO 及二甲硫醚捕获的卡宾，它们的制备方法如下所示。[37]



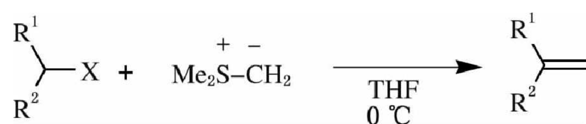
锍叶立德 DMSY 的反应主要表现为亲核性卡宾。它们与醛、酮的羰基作用，生成环氧化产物。DMSY 可使亚胺转化为氮丙啶，以及将烯基砜转变为环丙基砜。



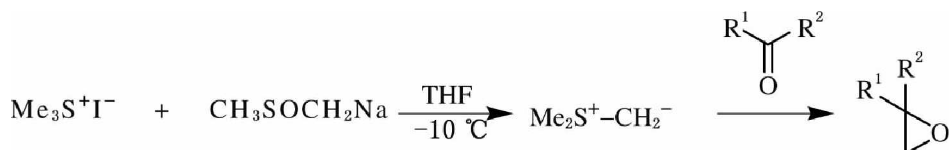
α,*β*-不饱和羧酸酯在用 DMSY 进行环丙烷化时，除生成环丙烷产物外，还得到大量的六元环状化合物。如[38]



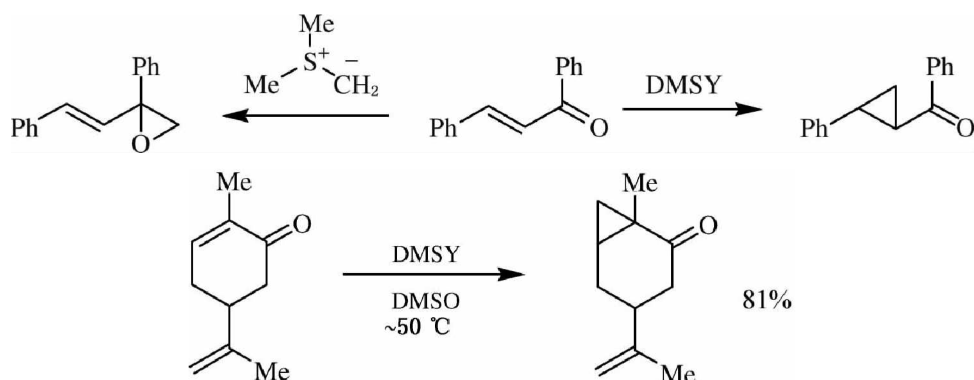
与苄基卤、烯丙基卤、炔丙基卤、伯卤代烷及甲磺酸酯作用，生成端烯类化合物。[39]



锍叶立德 $Me_2S^+-CH_2^-$ 也是一个常用的亚甲基转移试剂，但稳定性比 DMSY 低。$Me_2S^+-CH_2^-$ 可使醛、酮转化为相应的环氧化产物。

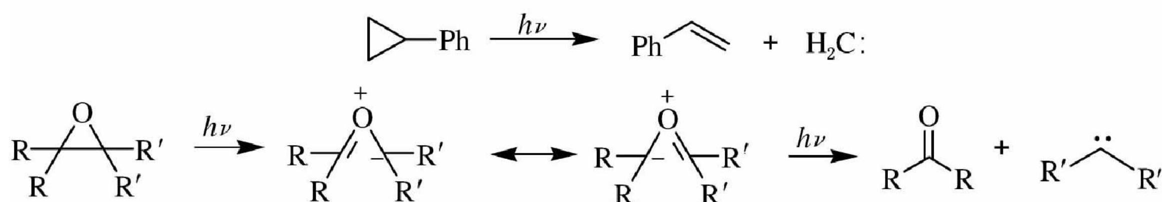


使用离子液体作为反应的介质，酮的环丙烷化产率可以大为提高[40]。$Me_2S^+-CH_2^-$ 与 DMSY 对 α,β-不饱和酮的反应方式不同，前者生成环氧化物，而后者按 Micheal 加成方式反应，使碳碳双键进行环丙烷化，得到热力学更加稳定的环丙基酮。



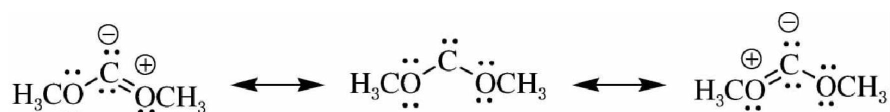
某些环丙烷、环氧乙烷类化合物经过光解也会产生卡宾。

如果烯烃上有足够好的亲核性的离去基团如三氟甲磺酰基，则也能发生 α-消除而生成烯基卡宾。

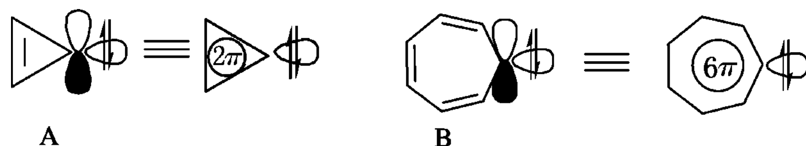


4.4.2 卡宾的反应

从卡宾的结构可以看出，单线态卡宾具有孤电子对，类似于碳负离子，同时还有空轨道，因此兼具有碳正离子的特征。三线态的卡宾有两个自旋平行的电子，相当于一个双自由基。一般来说，由于卡宾碳原子价电子层仅有六个电子，因此属于缺电子物种，其反应主要表现为亲电性。但是，当卡宾中心碳原子直接连有 O、N 等可以发生 p-p 共轭的原子或基团时，即有电子离域到卡宾的空的 p 轨道，则会使卡宾的亲电性特征降低，甚至消失，从而表现出亲核性。例如二甲氧基卡宾$(MeO)_2C$∶就具有一定的亲核性。



在环丙烯卡宾 **A** 或环庚三烯卡宾 **B** 中，空的 p 轨道是具有芳香性的大 π 体系的一部分，因此其缺电性得到充分的分散。

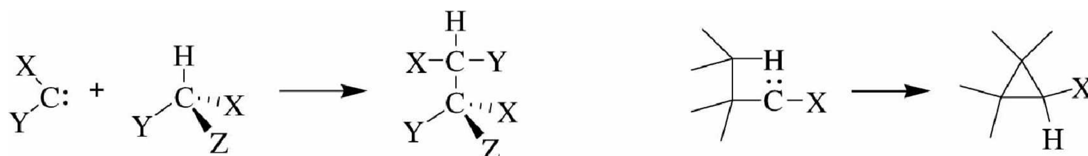


虽然未取代的卡宾 **A** 还未被发现，但制得了其二苯基取代的衍生物。卡宾 **B** 已被发现，其反应性表明不再具有强烈的亲电性。实际上，它与带有吸电子基的烯烃更易反应，与苯乙烯的反应也说明其具有亲核性。

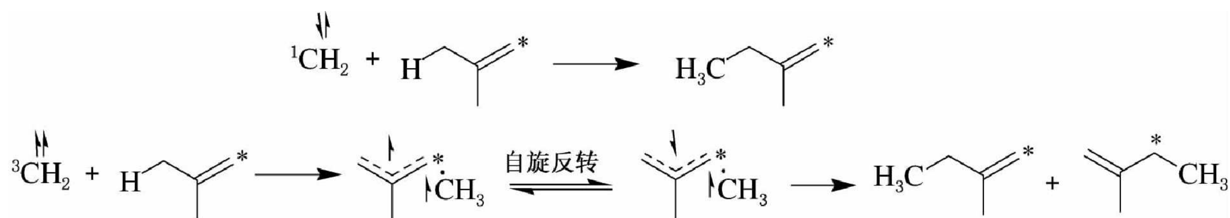
按照反应特征可将卡宾分为三类。一是亲电性卡宾，如 Cl_2C：，$(C_6H_5)ClC$：，$(CH_3)ClC$：，(EtOCO)BrC：等；二是亲核性卡宾，如 $(MeO)_2C$：，$[(Me)_2N](MeO)C$：等；还有一类属于两亲性卡宾，如(MeO)ClC：，(MeO)FC：等。

卡宾具有很高的反应活性，活性次序大致为：$:CH_2 >\ :CR_2 >\ :CAr_2 >\ :CX_2$。卡宾的典型反应可分为与重键的加成、插入单键、二聚以及重排作用。

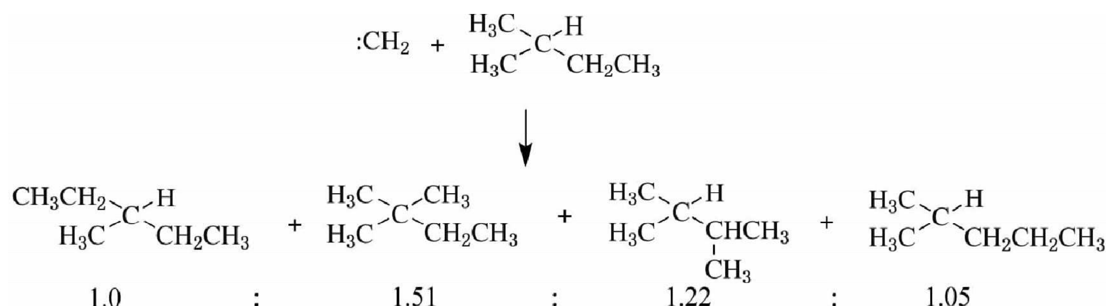
1) 插入反应　卡宾的一个重要反应就是向 C—H 键的**插入**(insertion)。亚甲基卡宾插入到 C—H 键后得到同系化产物。卡宾可以插入所有可能的 C—H 键，既可以在分子间发生，也可在分子内的邻碳上发生而形成环丙烷。



单线态卡宾发生插入反应时按协同机理进行，同位素标记实验证明反应过程中无自由基中间体。三线态卡宾相当于双自由基，其反应按分步机理进行，通过提取-再结合的历程，在生成产物之前电子自旋必须反转。由于涉及烯丙基自由基中间体，因此会得到重排产物。

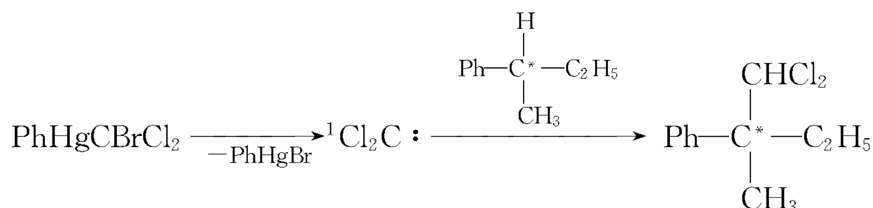


单线态卡宾比三线态卡宾活泼，其选择性比三线态卡宾低。例如，虽然单线态卡宾在 C—H键插入反应中，表现为三级碳的 C—H 活性最高，其次为二级碳，一级碳原子位置的活性最低，但这种选择性差异很小。例如在异戊烷与亚甲基卡宾的相对比例仅为 1.5∶1.2∶1.0。

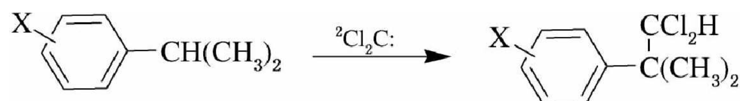


三线态亚甲基卡宾与不同类型的C—H键进行卡宾插入反应的选择性较高，其与异戊烷反应的结果显示，对3°、2°、1° C—H插入的选择性为7∶2∶1。

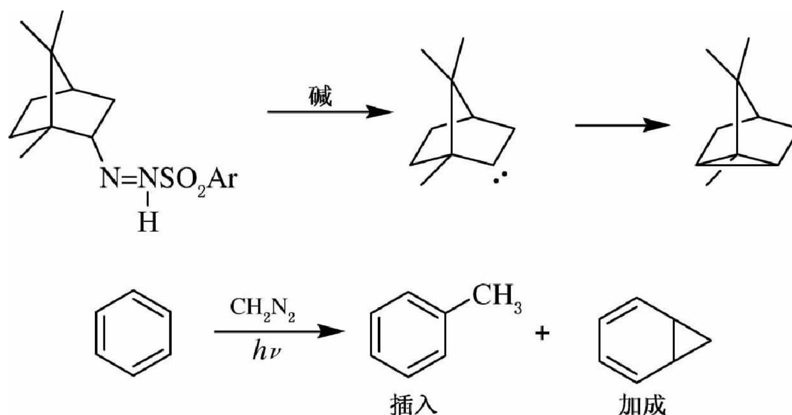
向不对称碳原子上的C—H键插入反应的结果表明，单线态卡宾依反应条件的不同可得到外消旋体或构型保留的产物，而三线态卡宾反应的结果总是得到外消旋体。例如，用汞化物为前体而产生的单线态二氯卡宾与光学活性的2-苯基丁烷反应，得到的是构型保留的产物。



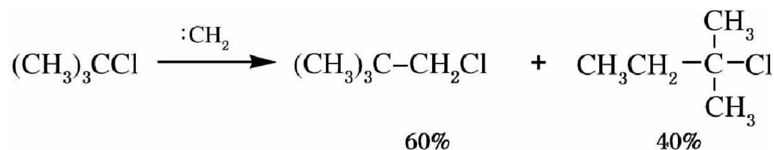
同样方法所产生的单线态二氯卡宾与取代的异丙苯进行的插入反应，其Hammett常数ρ值为−1.19，说明在过渡态中有显著的正电荷产生，即C—H键异裂使插入的C—H键的碳原子上带有部分正电荷，二氯卡宾通过其空的p轨道夺取负氢原子，因此是亲电性的。



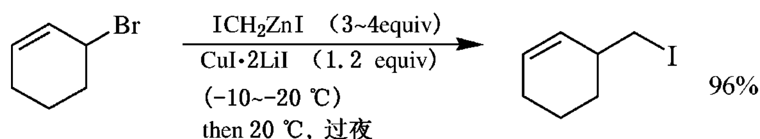
分子内插入要比分子间插入更易发生。一般情况下，只要能发生分子内插入反应就不发生分子间插入反应。通过分子内插入反应可用来合成一些具有一定张力的环状化合物。分子内插入反应具有一定的选择性，C—H键与卡宾中心的距离起着一定的作用。当各种反应的可能性受几何因素限制的条件下，卡宾的插入反应就具有一定的合成价值。



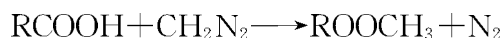
除C—H键外，卡宾也可插入到C—Cl键、C—Br键、C—O键之间，而且速度往往很快。但极少会插入到C—C键之中。



烯丙基溴化物在Simmons-Smith条件下，可以转变为相应的高烯丙基碘化物，而且产率非常高。首先是卡宾插入到C—Br键之间，然后I^-进行亲核取代[41]。

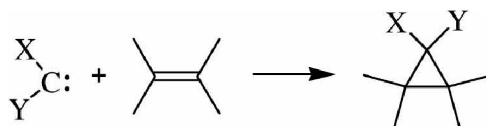


重氮甲烷分解产生的卡宾可选择性地插入到 O—H 之间，使羧酸转化为相应的甲酯，这在合成上有广泛的应用：

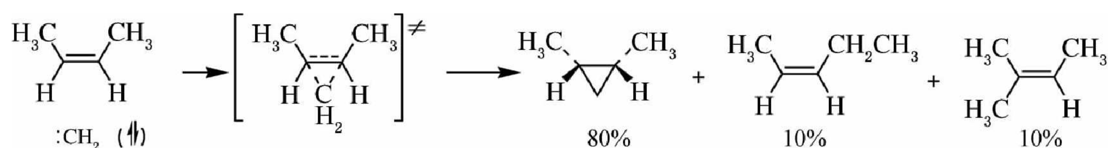


$$RCOOH + CH_2N_2 \longrightarrow ROOCH_3 + N_2$$

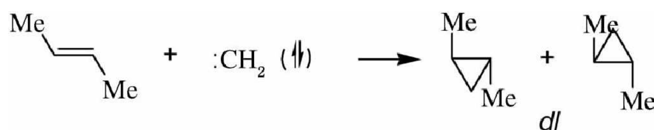
2）加成反应　卡宾可以对重键化合物加成而形成三元环状化合物。这是卡宾在有机合成中的一个重要应用。



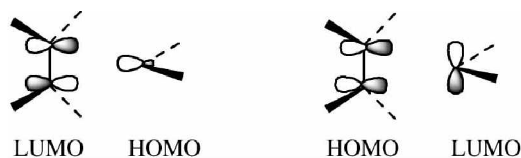
例如，卡宾和碳碳双键加成形成环丙烷衍生物，同时还有一定的插入反应产物。



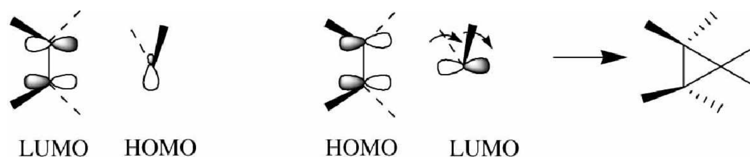
单线态卡宾与烯烃的加成是协同机理，双键上原有基团的立体化学在加成产物中保持不变。因此在上述顺-2-丁烯与单线态卡宾的加成中只得到顺-1,2-二甲基环丙烷，而从反-2-丁烯得到的是反-1,2-二甲基环丙烷外消旋体。



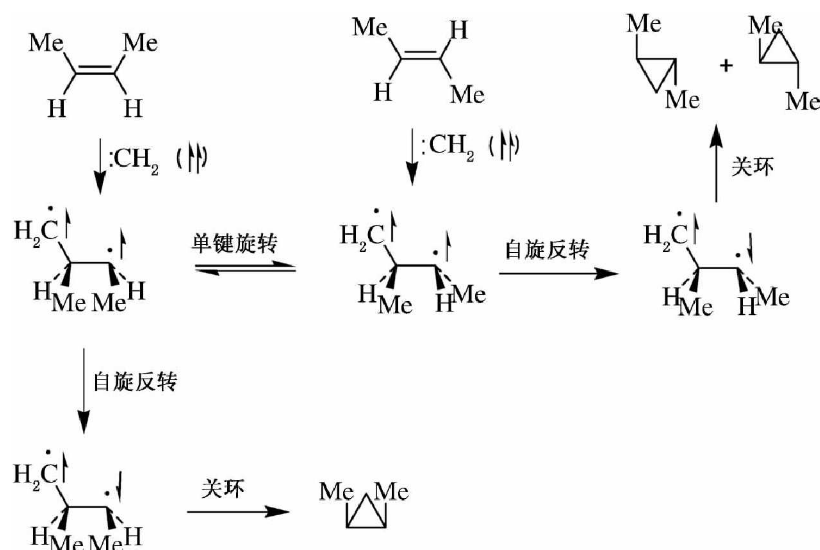
根据前线轨道分析，当单线态卡宾以直线（垂直）方式靠近烯烃时，对称性禁阻。



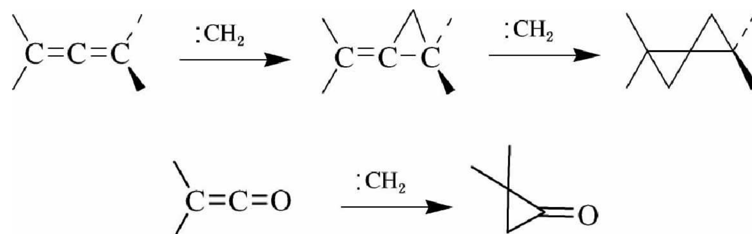
而当单线态卡宾与烯烃以非线性方式相互接近的过程中，对称性允许而可以成键，含有两个取代基的平面从平行于烯烃平面的位置，转到与它垂直的位置。



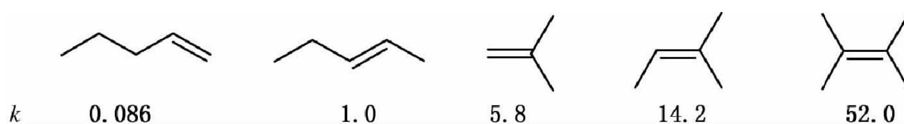
而三线态卡宾和烯烃的加成是分步的双自由基机理。最初仅形成一个新键，得到双自由基，这时沿 C—C 单键的自由旋转与电子自旋翻转而形成第二个键进行竞争。结果表明，三线态双自由基的键的旋转比电子的自旋反转而闭环成键快得多。因此，无论三线态卡宾还是顺式或反式二取代乙烯进行加成均得到顺式和反式的二取代环丙烷的混合物。



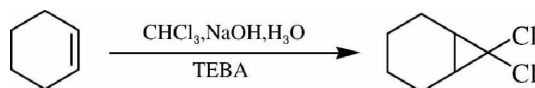
联烯的两个双键可以依次与卡宾加成。卡宾与烯酮的加成产生环丙酮。卡宾与双键的加成比叁键的加成更容易进行,但二氯卡宾却更容易进攻叁键。



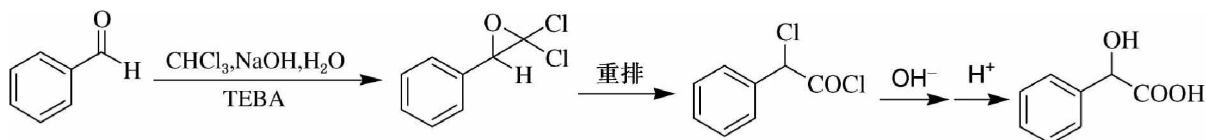
二溴卡宾 $:CBr_2$、二氯卡宾 $:CCl_2$ 可以方便地从相应的卤仿制得,都属于亲电性卡宾,其反应特征似应为单线态。例如,二氯卡宾与不同烯烃的加成速度 k 为:



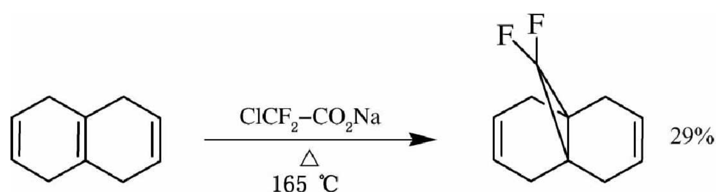
二卤卡宾的稳定性次序为:$CF_2 > :CCl_2 > :CBr_2 > :CI_2$,这与卤素原子的 π-给电子能力强弱一致,但与各三卤代的甲基自由基稳定性次序相反。环己烯与二氯卡宾加成,得到7,7-二氯二环[4.1.0]庚烷,加入相转移催化剂可以促进卡宾的形成。



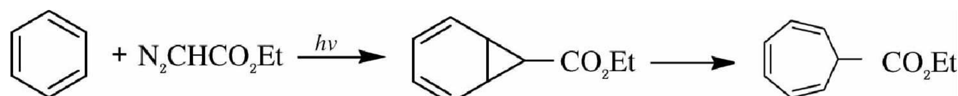
二氯卡宾对苯甲醛的羰基加成,再经过重排及水解得到扁桃酸。



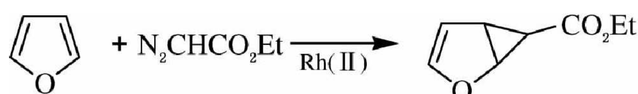
二氟卡宾可以通过一氟二氯醋酸钠的热解产生,与烯烃加成得到二氟环丙烷产物。



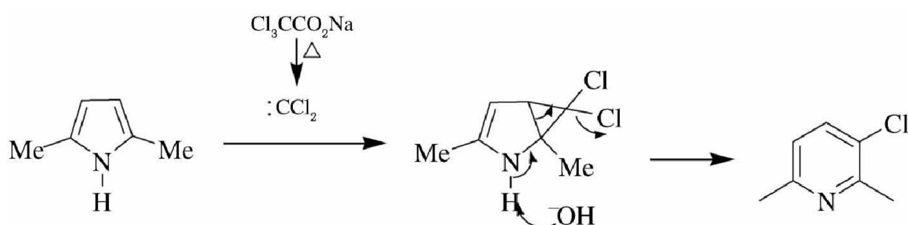
卡宾和芳香族体系的加成较为少见，一般要求较为活泼的卡宾，如卤代、烷氧基、羧酸基卡宾等与具有烷氧基等活化的芳香化合物反应，得到的环加成产物往往继续发生重排扩环，生成环庚三烯衍生物。



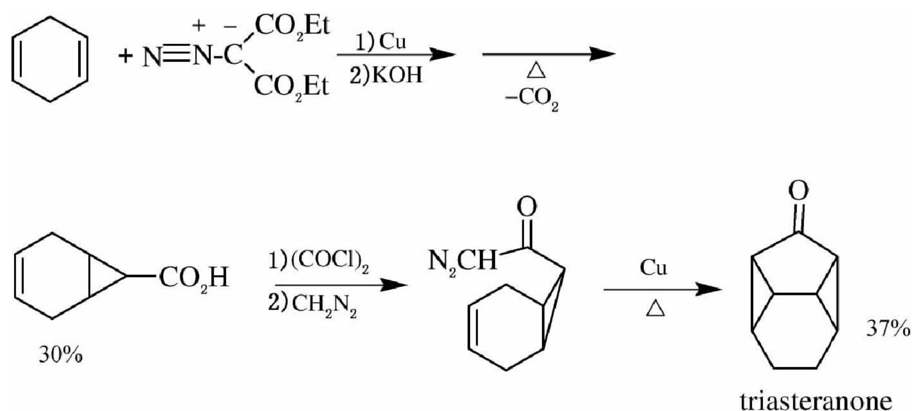
富电子的五元杂环化合物也容易与卡宾进行加成，如卡宾与呋喃的加成[42]：



吡咯与二氯卡宾：CCl_2进行加成，接着可以重排生成3-氯吡啶，称之为Ciamician-Dennsted重排。

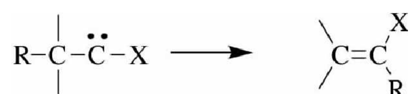


卡宾的分子内加成也非常容易进行，常用于构建一些有张力的环系。下面是triasteranone的合成[43]。



卡宾还可以与其他重键进行加成。如与碳-氮双键加成得到氮丙啶类衍生物。

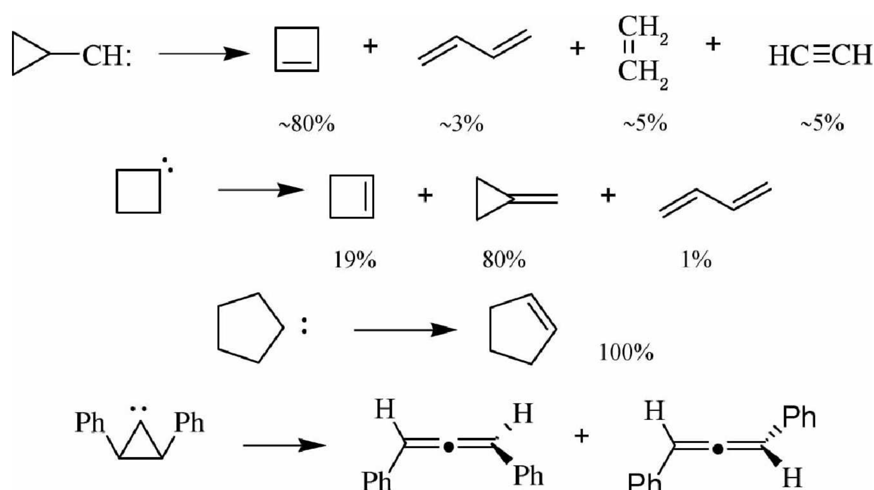
3) 重排反应　卡宾的重排反应是极其常见的反应。与其他活性中间体的重排不同，单线态卡宾重排可直接得到稳定的产物。最为常见的就是进行1,2-迁移生成稳定的烯烃。



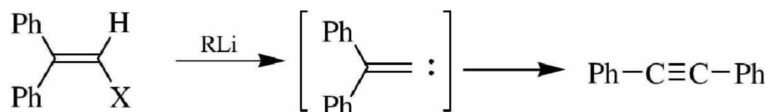
相邻基团的迁移能力与碳正离子的迁移不同，表现为 H > Ar > R。例如，异丙基卡宾重排生成异丁烯，分子内 C—H 插入得到甲基环丙烷。



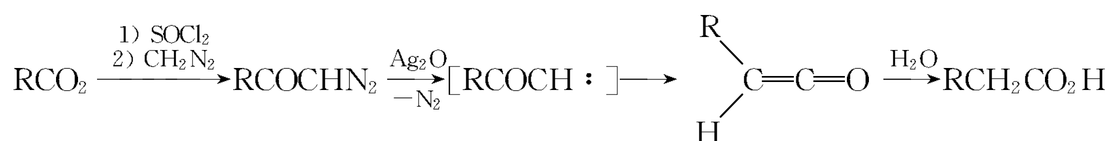
上述异丁烯的生成当然也可以看作是分子内插入反应的结果。环状卡宾可能发生各种更为复杂的重排，取决于反应的底物以及反应条件。



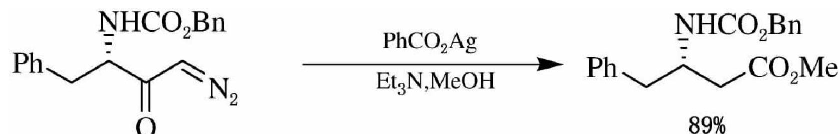
重排反应的结果排除了许多分子间的反应，并且与分子内插入反应进行竞争。二苯基乙烯基卤代物在碱的作用下先形成二苯基乙烯基卡宾，重排后生成二苯基乙炔。



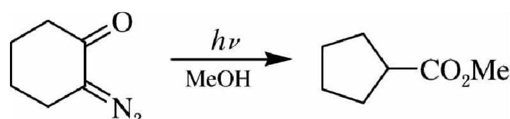
Wolff **重排**是一类重要的卡宾重排作用[44]。重氮酮脱氮气形成酰基卡宾中间体，后者重排形成乙烯酮。Wolff 重排通常在热、光照或与金属盐（通常为一价银盐）作用的条件下实现。该反应是羧酸 **Arndt-Eistert 同系化反应**的核心，即羧酸经过一系列的转变生成多一个碳的同系物。



在反应过程中，迁移基团迁移时保持原有的构型。重排形成的乙烯酮也可以被醇、硫醇或胺等亲核试剂所捕获，得到相应的酯、硫酯或酰胺产物。

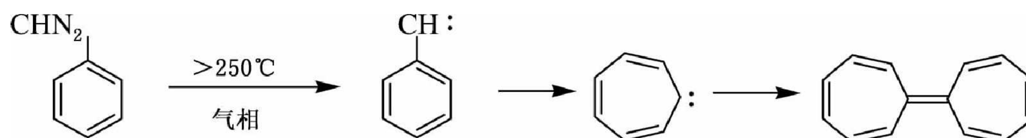


环状的重氮酮重排得到缩环产物。



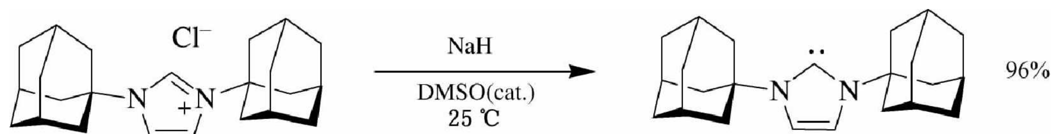
4）二聚　我们知道，自由基非常容易**二聚**(dimerization)，然而卡宾的二聚极为少见。这可能是因为卡宾过于活泼，其可能存在的浓度实在太低，所以难以发生双分子反应。另一个原因可能是由于卡宾的插入或加成等反应通常为高度放热反应，因此产物分子具有大大过量的内能，更易于生成。在气相，没有溶剂分子可以帮助消除过剩的能量，分子会进一步发生所谓“热分子”反应。

有些卡宾经重排形成其他卡宾。例如，芳基卡宾在发生重排时导致扩环。例如，苯基卡宾在气态重排为环庚三烯卡宾，发生二聚作用而稳定[45]。

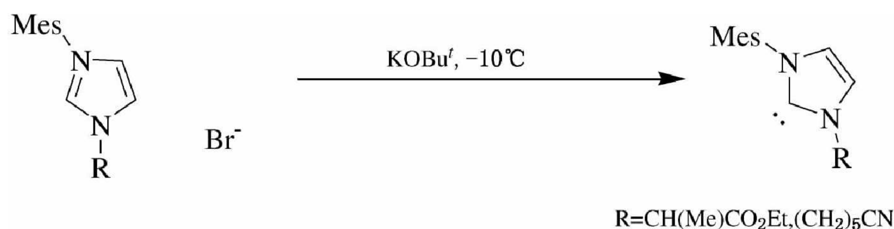


4.4.3 稳定存在的卡宾

虽然绝大多数卡宾都是极其活泼的反应中间体，然而当卡宾连有位阻很大的基团时，其稳定性大大提高。Arduengo 等在 1991 年由二(1-金刚烷基)咪唑盐和氢化钠以少量 DMSO 作催化剂，在四氢呋喃中反应，成功分离得到了第一个稳定的 *N*-杂环卡宾——咪唑-2-碳烯。该化合物是熔点 240～241℃的热稳定的晶体，室温能够稳定存在，通过 X 单晶衍射分析法确定了它的结构[46]。

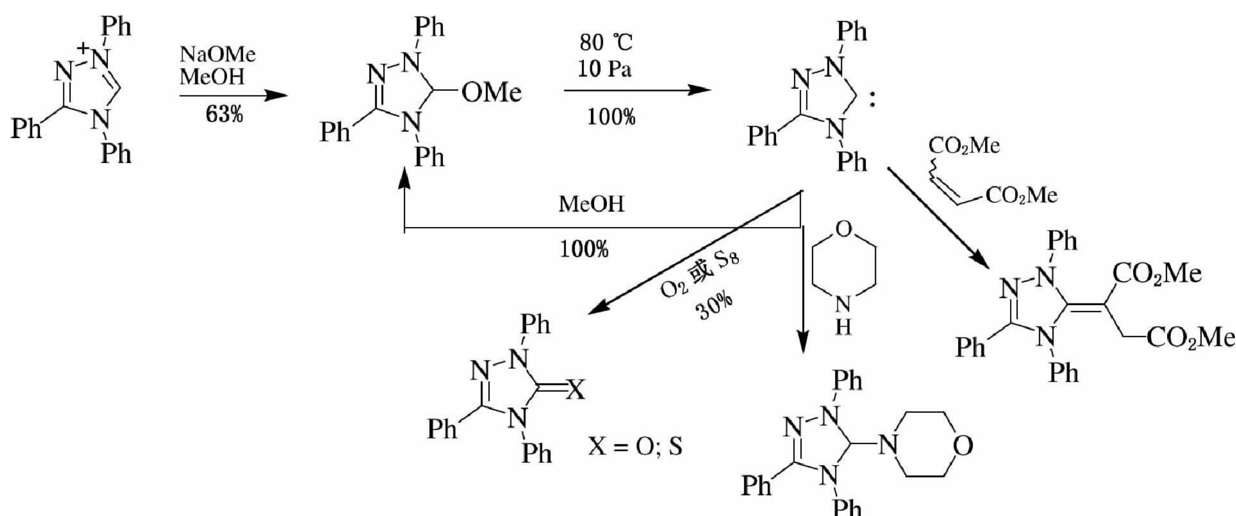


随后，一系列 *N*-**杂环卡宾**被合成出来。[47] 近年来，*N*-杂环卡宾化学引起了化学家们广泛的研究兴趣。*N*-杂环卡宾通常使用 Arduengo 的方法来制备，即以四氢呋喃作溶剂，将咪唑、三唑盐等用 NaH，KH 或 *t*-BuOK 脱除质子。例如，稳定的 *N*-杂环卡宾甚至可以与烯烃、C—H 酸性化合物共存[48]。



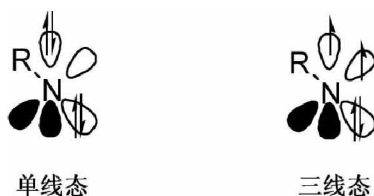
N-杂环卡宾作为配体在金属有机化学中已经被广泛应用，特别是近年来在过渡金属催化的偶联反应中得到了很大的发展。它作为有机小分子催化剂在有机反应中的应用，也已引起广泛关注[49]。

N-杂环卡宾也能发生一般卡宾的许多反应，包括加成、插入等。例如下列 1，3，4-三唑卡宾可以与丁烯二甲酸酯加成，插入吗啡啉的 N—H 键，与氧气反应得到三唑酮等。



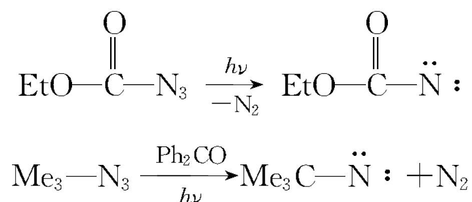
4.5 氮宾

氮宾(nitrenes)相当于是氮卡宾,也是不带电荷的缺电子体系[50]。氮原子只连有一个基团,外层有六个电子。在 Hoffmann, Schmidt, Lossen 等重排反应中可能有氮宾的生成(参见13.1.2)。氮宾也有单线态和三线态两种结构。在单线态氮宾中,氮原子的一个电子与相连的原子形成 σ 共价键,还有两对非键电子分别占据 sp 轨道和一个 p 轨道,还有一个空的 p 轨道。而在三线态氮宾中,有两个电子自旋平行地分别占据在相互垂直的 p 轨道中。单线态氮宾比三线态的能量高约 154.8 kJ/mol。

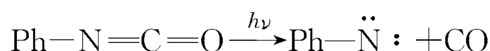


从电子结构来看,氮宾与卡宾非常类似,同为六隅体活性物种,其形成方法也极其类似。

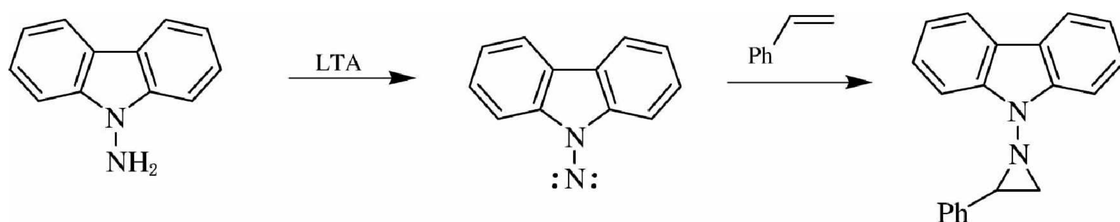
1) 热解或光解　叠氮化合物在光照条件下分解释放出氮气形成卡宾,二苯酮可用作光敏剂。



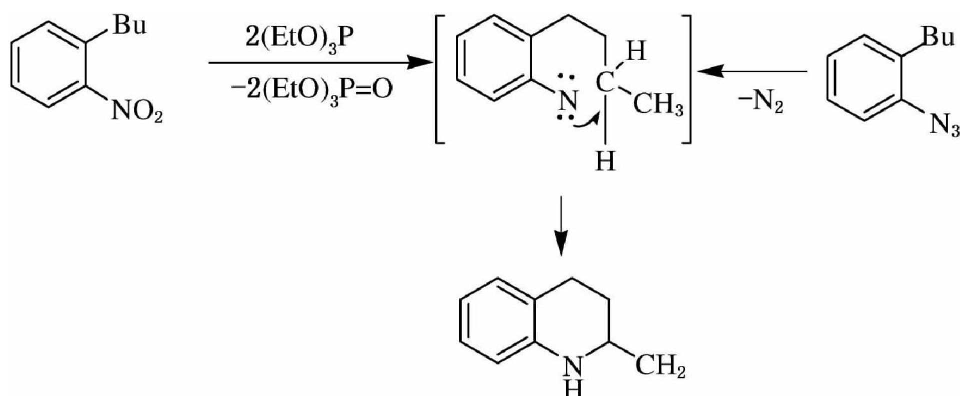
异氰酸酯光解也能得到氮宾。



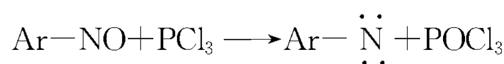
2) 一级氨基的氧化作用　氨基氧化脱去两个氢原子即形成氮宾。例如肼类化合物用四乙酸铅氧化,形成**氨基氮宾**(aminonitrene),它可与烯烃进行加成。



3）硝基化合物及亚硝基化合物的脱氧　硝基化合物与亚磷酸三乙酯共热，可将氧原子转移到磷上，形成磷酸三乙酯，并产生氮宾。反应产物与相应的叠氮化物相同，表明在反应过程中有氮宾的生成。

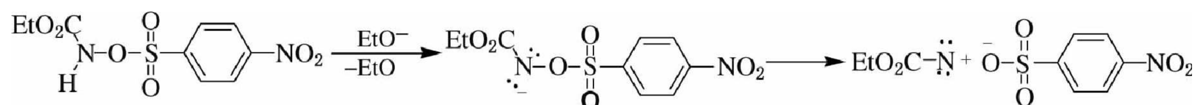


类似地，亚硝基化合物用三氯化磷反应，也形成氮宾。低温 ESR 实验证明，形成的氮宾为三线态。



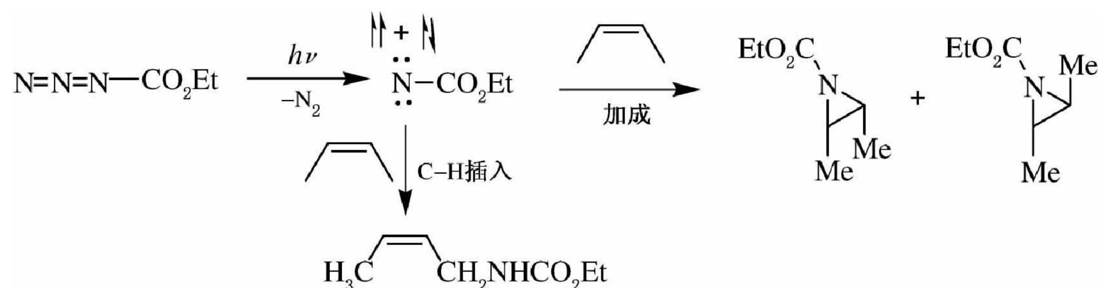
$$Ar-NO+PCl_3 \longrightarrow Ar-\ddot{N}: +POCl_3$$

4）消除作用　这种方法报道不多。

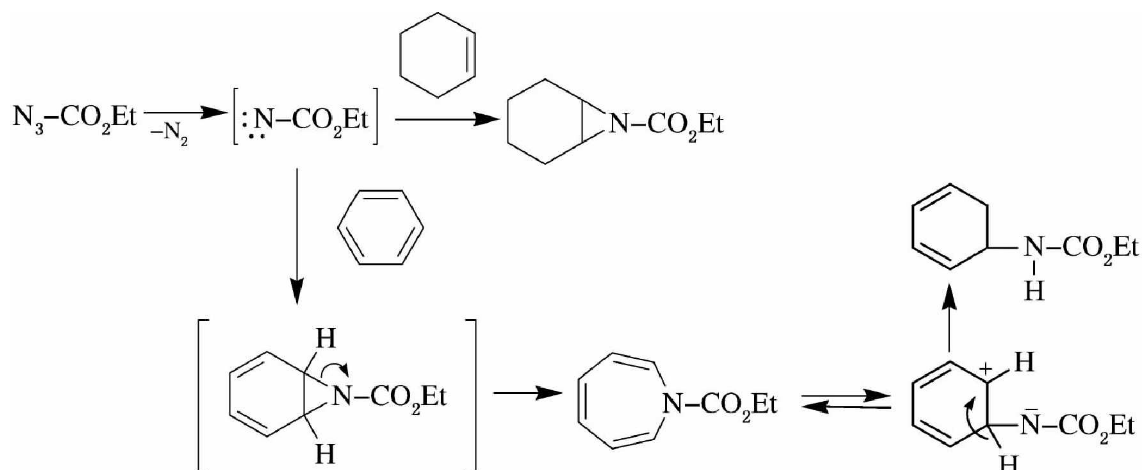


氮宾的典型反应包括与重键的加成反应以及 C—H 插入反应。

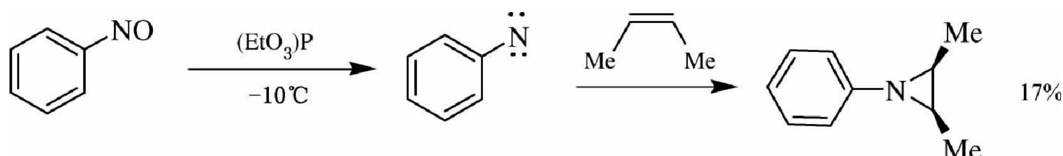
1）与重键的加成　单线态氮宾和烯类化合物双键的加成是协同的，具有立体专一的特征，而三线态则是通过双自由基方式分步进行的，为非立体专一反应。这与卡宾非常相似。例如



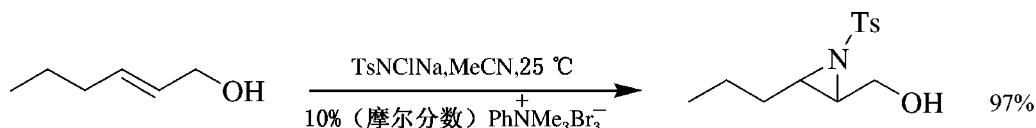
氮宾与环己烯可顺利地进行加成。与芳香烃的加成得到七元杂环氮杂卓(azepines)。氮杂卓重排生成苯胺衍生物[51]。



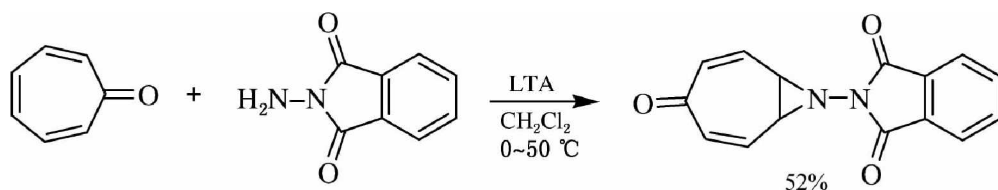
单线态氮宾和烯类化合物的加成是合成**氮丙啶**(氮杂环丙烷)的主要方法。不过,一般情况下,不仅产率低而且还有不少副反应。



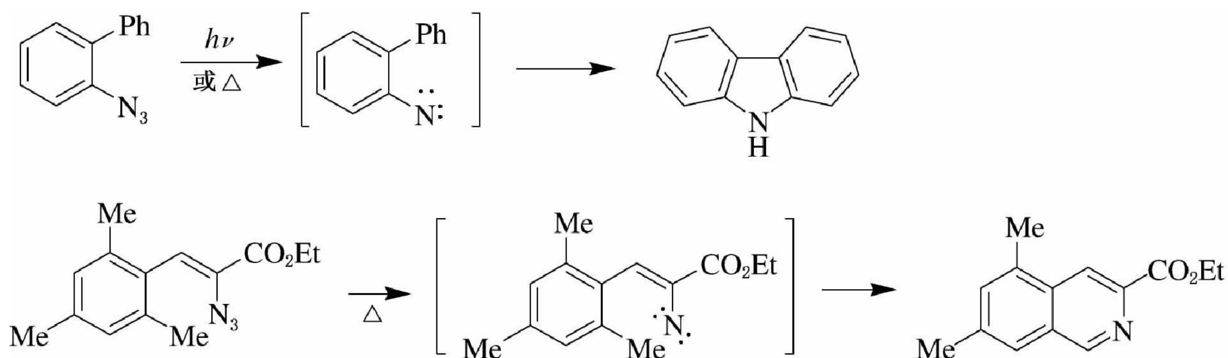
氯胺 T(TsNClNa)以及**溴胺 T**(TsNBrNa)是常用的氮宾等当体,与烯烃反应可以得到优异产率的氮丙啶。例如,



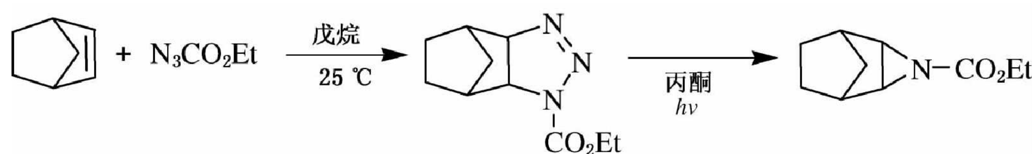
在过量的䓬酮存在下,将四乙酸铅加到 *N*-氨基邻苯二甲酰亚胺中,即得到取代的环亚乙胺衍生物。



2) 插入反应　氮宾的分子内插入反应可用来合成五元及六元含氮杂环化合物[52]。

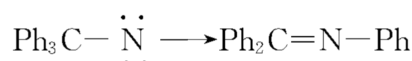


氮宾的能量极高，同时会发生许多副反应，所以通常使用叠氮化合与烯烃发生偶极加成反应，形成1,2,3-三唑中间体，再在紫外光照射下分解，得到氮宾插入产物。例如，

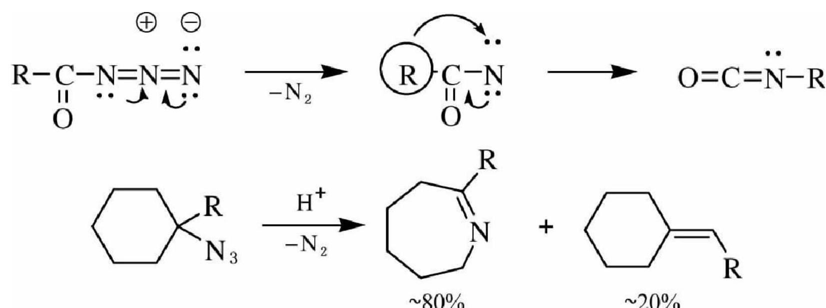


芳基叠氮化合物 $ArSO_2N_3$ 以及氰基叠氮化合物 N_3CN 也能发生类似的反应。

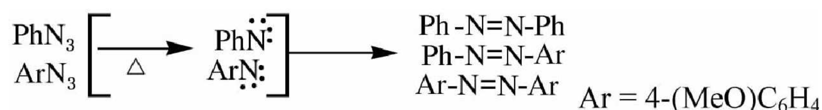
3）重排及二聚作用　烷基卡宾氮宾常得不到上述插入或加成产物，因为其重排更为迅速。在下面的例子中，卡宾插入到C—Ph键之间，类似于1,2-苯基迁移而生成亚胺。



实际上，正是由于极易发生重排，有时难以确定在反应中是否有真正的氮宾生成。例如Curtius重排反应(参见13.1.2)中，酰基叠氮分解放出氮气与迁移很可能是协同进行的。



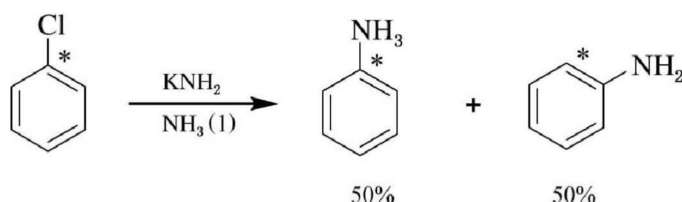
与卡宾不同，氮宾容易发生二聚。由于芳基氮宾具有足够长的半衰期，所以可以发生交叉偶联得到混合偶氮化合物。



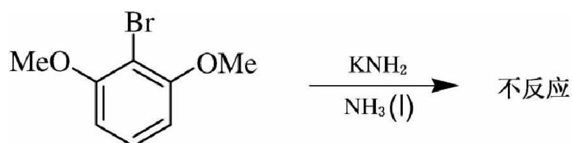
4.6　苯炔

除非在被取代基团的邻、对位含有硝基等强吸电子基，芳香环上的亲核取代反应一般难以发生(参见9.2)。然而，在强碱条件下，不活泼的芳香卤代物也能发生亲核取代反应。例如，氯苯与氨基钠共热生成苯胺：$PhCl+NaNH_2 \longrightarrow PhNH_2+NaCl$。

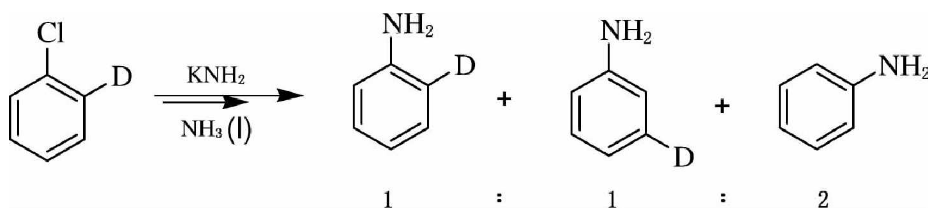
当用强碱与标记的^{14}C-氯苯进行反应时发现，反应产物中不仅有正常位置发生亲核取代的产物，同时还有邻位取代的异构产物存在，比例为1∶1。



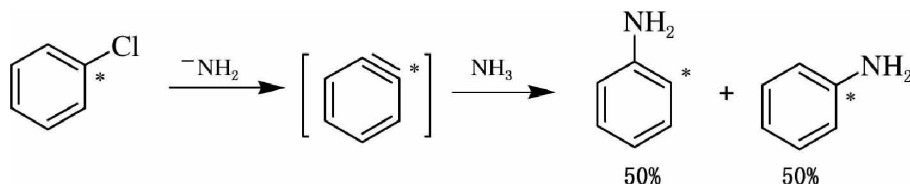
当卤代芳烃的两个邻位都有取代基时，同样条件下不发生取代。



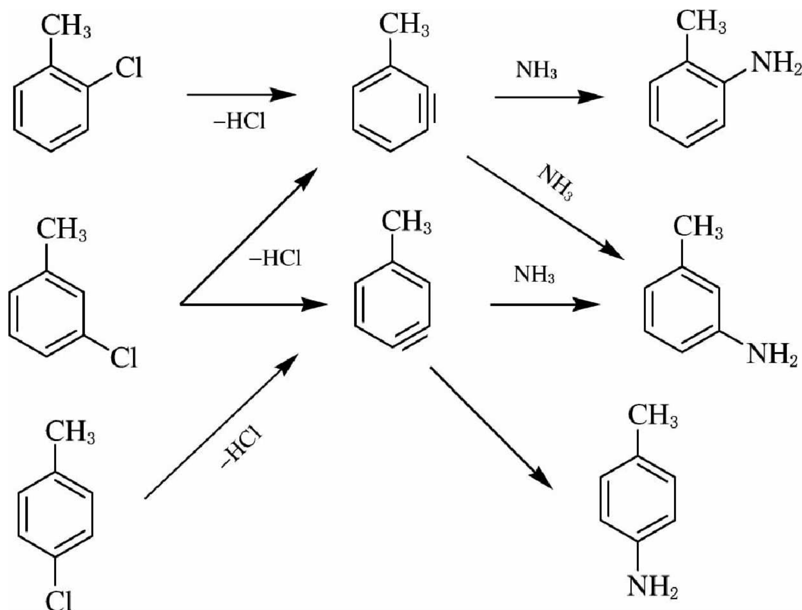
若用邻位氘代的氯苯进行反应时，得到邻-及间-氘代苯胺以及无氘代的苯胺，比例为 1∶1∶2。两个邻位都被氘代后，反应速率显著下降。质子在决速步除去，同位素效应为 $k_H/k_D=5\sim6$。



上述取代反应与一般的芳环上的亲核取代机理不同，经由消除-加成过程进行的。强碱进攻卤素邻位上的一个质子，该质子与卤素一起被除去，形成在苯环中有叁键的中间体，即**苯炔**(benzyne)[53]。该中间体非常不稳定，立即与一分子 NH_3进行加成，得到取代产物苯胺。



苯炔机理也可以解释三种不同取代的一氯代甲苯与强碱氨基钠反应的结果。邻氯甲苯与氨基钠反应仅得到邻及间甲苯胺，而间氯甲苯与氨基钠反应可以得到不同量的邻、间、对甲苯胺，对氯甲苯则只得到间及对甲苯胺。



苯炔类化合物通称为芳炔，由于芳炔具有高度的活泼性，所以迄今尚未离析成功。光谱研究可以证明苯炔的存在。苯炔之所以具有高度的活性，显然是由于含有叁键的六元环具有极大的张力所致。

芳炔的叁键一个是 σ 键，一个是参与苯环共轭体系的 π 键，另一个是两个 sp^2 杂化轨道通

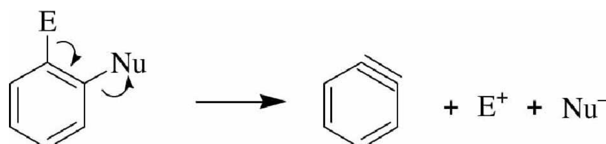
过侧面交盖重叠形成的 π 键，该 π 键与苯环处在同一个平面内，与苯环上原有的大 π 体系垂直，因此不影响芳环的芳香性。这两个 sp^2 杂化轨道的重叠程度远比苯环上的六个 p 轨道中的重叠弱，因此苯炔的这个定域 π 键很弱，极易破裂，这是苯炔极其活泼的原因。



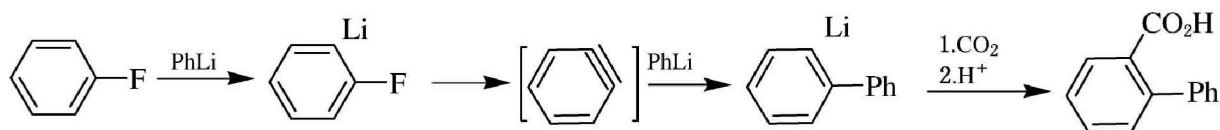
理论计算得出苯炔的叁键键长 0.1209 nm，比正常的芳核键长(0.1395 nm)短。苯炔的 LUMO 轨道能量很低。在苯炔的反应中，LUMO 常常起主要作用，表现为亲电性，易与电子给予体作用。

4.6.1 苯炔的形成

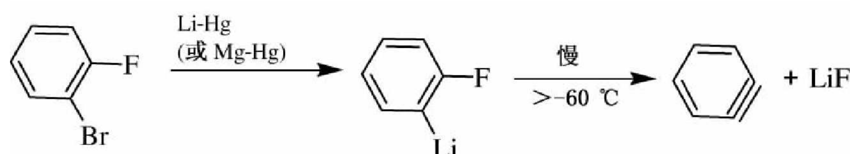
可以看出，由芳烃的相邻位置分别除去一个电正性原子(团)及一个电负性原子(团)即得到苯炔。



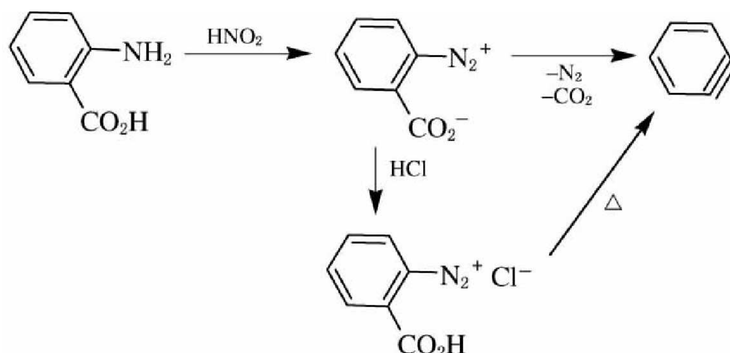
1）脱卤化氢　芳香卤代物用强碱处理可形成芳炔。该方法在前面已经介绍过。



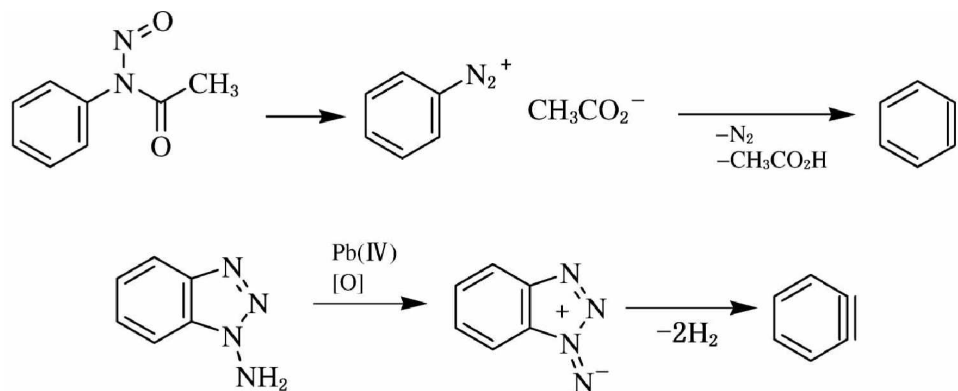
2）邻二卤代芳烃脱卤　邻二卤代芳烃通过有机锂或者有机镁化合物极易形成苯炔[54]。这是制备苯炔非常方便的方法。尤以邻氟溴苯最为常用，当温度升高就很快地进行消除生成苯炔。这是由于氟的强吸电子诱导作用导致相邻的碳-金属化学键削弱而有利于消除。



3）消除作用　重氮羧酸(盐)可以在极其温和的条件下通过热分解形成苯炔。

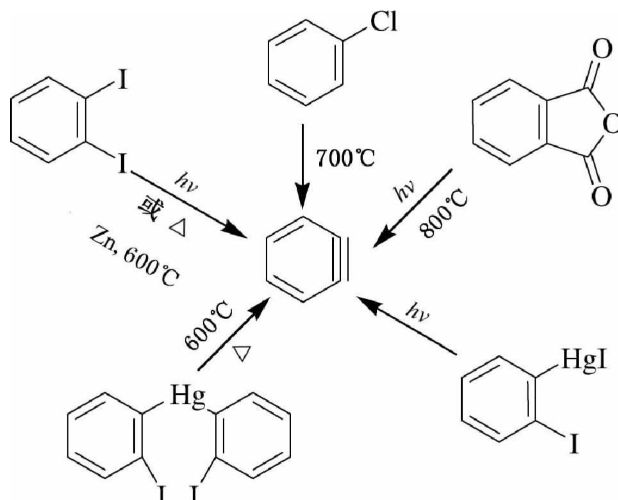


也可以从 N-亚硝基苯胺出发,经过重氮乙酸盐的分解产生苯炔。1-氨基苯并三唑氧化,消除两分子氮气也形成苯炔。



类似的还有一些环状化合物的热解反应。

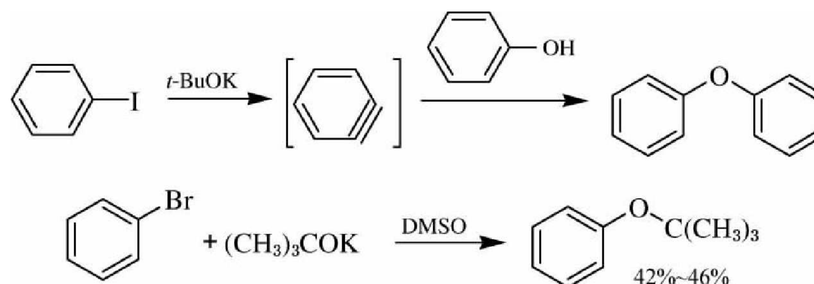
4) 光解或热解 许多化合物在高温或紫外光照激发条件下形成苯炔。例如



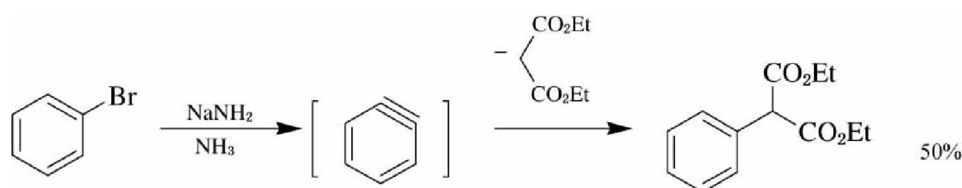
4.6.2 苯炔的反应

苯炔的反应总是涉及对叁键的加成,在产物中恢复芳香结构。

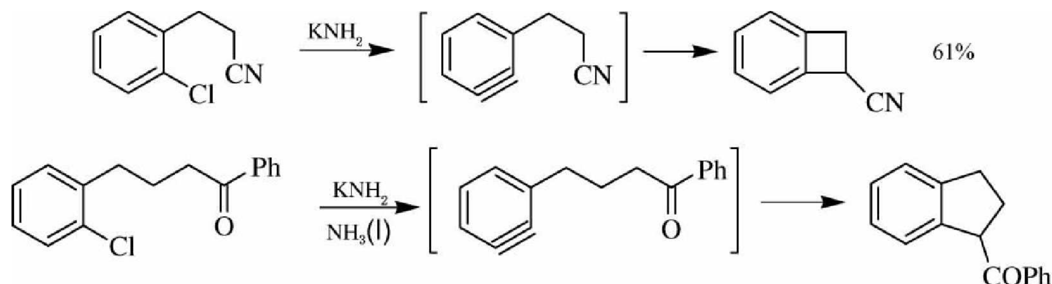
1) 亲核加成 氨基、卤素离子、烷氧基、氰化物、烷基及芳基负离子都极易与苯炔发生亲核加成反应。



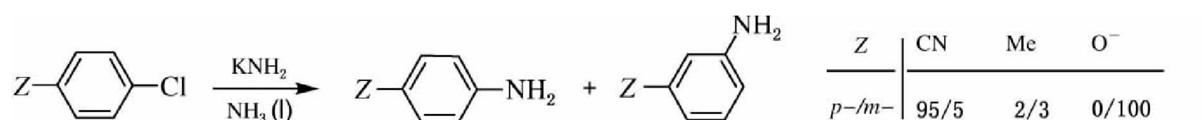
溴苯在强碱作用下形成苯炔,继续与丙二酸二乙酯反应,得到苯基丙二酸二乙酯。在一般条件下,芳基卤的活性很低,不能直接与丙二酸二乙酯进行芳基化。



分子内亲核取代更容易进行，得到苯并双环化合物。

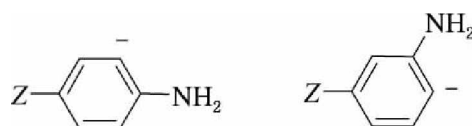


苯环上原有的取代基也可以产生定位效应。在下列反应中可见不同的取代基 Z 产生不同比例的间位和对位氨基取代产物。

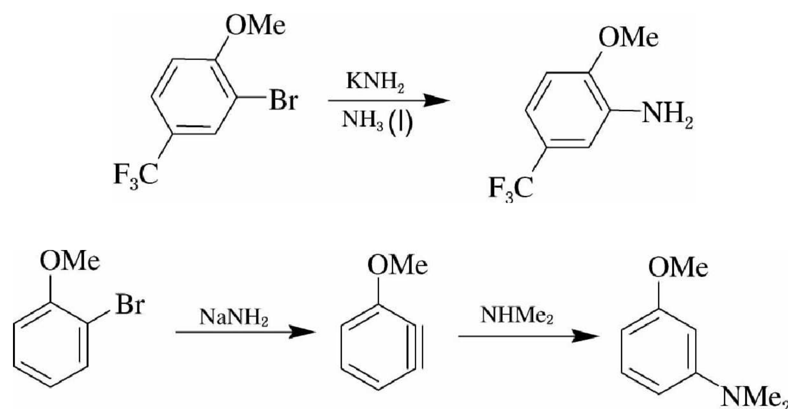


Z	CN	Me	O^-
p-/m-	95/5	2/3	0/100

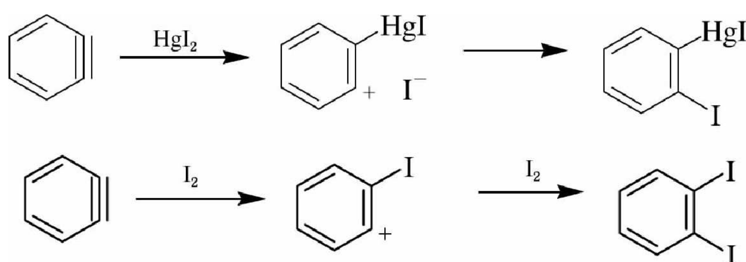
可以看出，氨基进入的位置受到取代基诱导效应的影响。以氨基进攻苯炔所产生的负电荷，在能量上处于最有利的异构体为主。这里基团的共轭效应影响很小，因为负电荷处于 sp^2 轨道中，不能与芳环的大 π 轨道进行重叠。



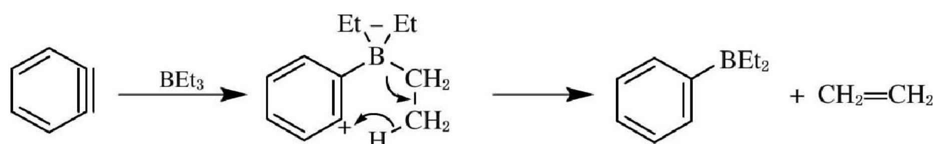
从中间体的结构进行分析，当 Z 是一个吸电子基时，氨基进入对位，负电荷出现在间位，这比进入间位得到的处于对位的负电荷的距离更近，有利于能量的降低。而当 Z 是一个推电子基时，氨基进入间位更为有利。



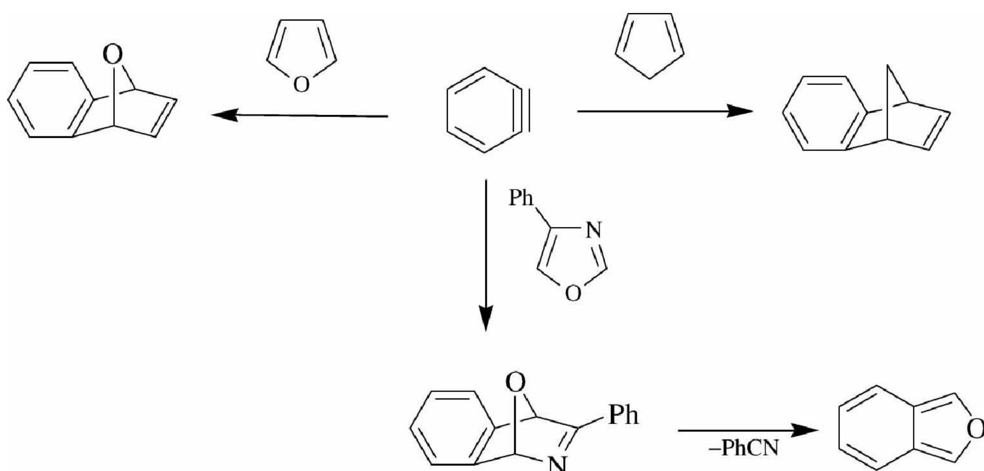
2）亲电加成　芳炔也容易和亲电试剂加成。例如，与卤化汞、卤素等亲电试剂的加成。



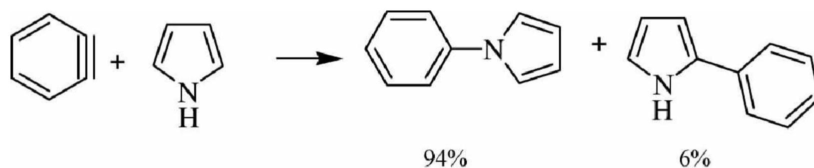
3）与 Lewis 酸作用　三烷基硼是典型的 Lewis 酸，苯炔可以与其加成，消除烯烃后得到芳基取代的硼烷。



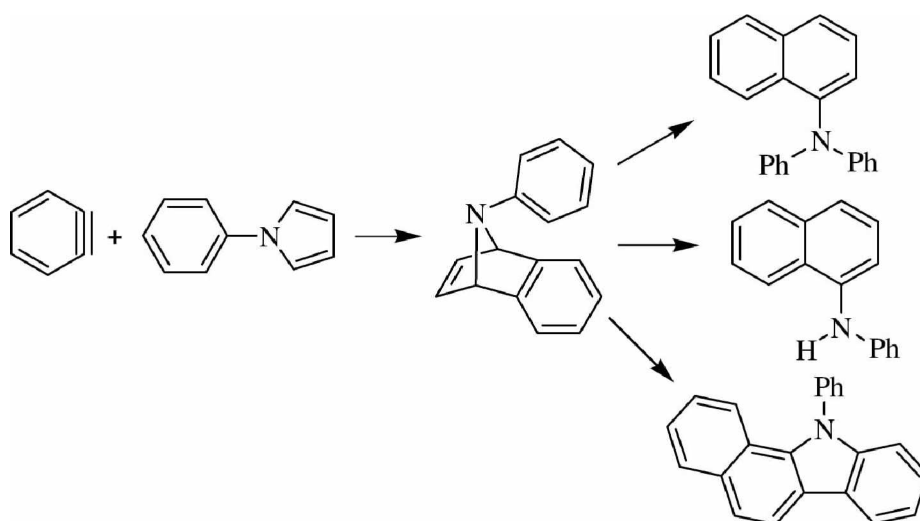
4）环加成反应　苯炔在 Diels-Alder 反应中表现为高度活性的亲双烯体，能与环戊二烯、呋喃等许多 1，3-二烯类化合物反应，得到加成产物。



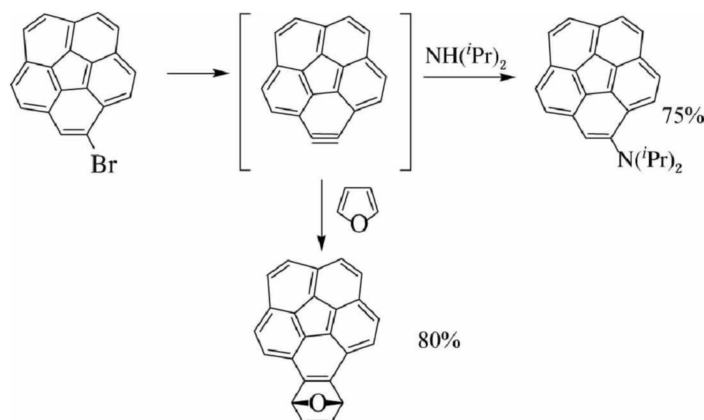
吡咯与苯炔反应时，首先进行亲核加成，得到 1-苯基吡咯及少量的 2-苯基吡咯。



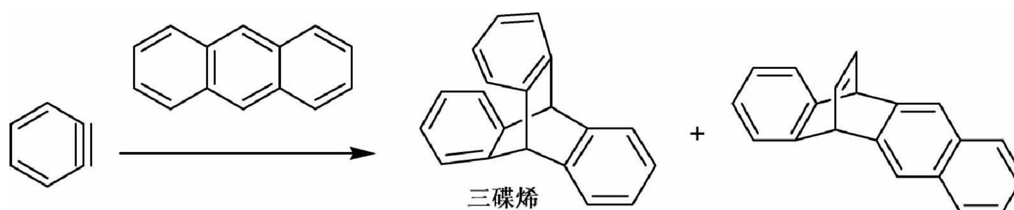
1-苯基吡咯还可以继续与苯炔进行[4＋2] Diels-Alder 加成，生成 7-氮杂-2，3-苯并双环[2.2.1]-庚-2，5-二烯。该加成产物稳定性稍差，可以进一步转化为 α-萘胺的衍生物[55]。



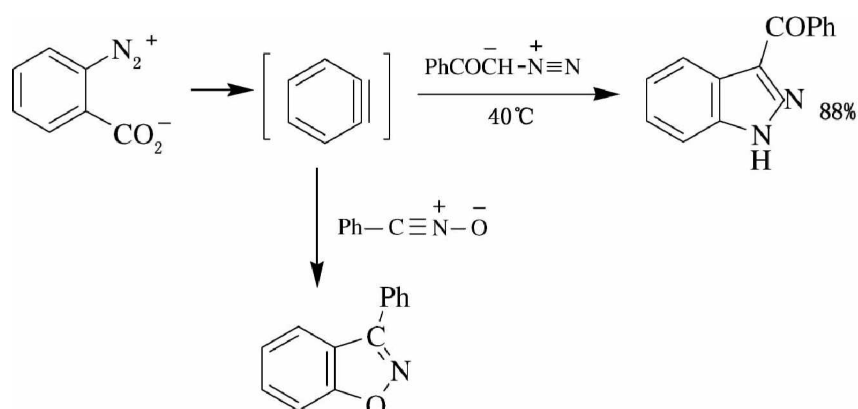
近年来，还报道了非平面的多苯芳炔，它也可以通过亲核加成、Diels-Alder 反应捕获[56]。



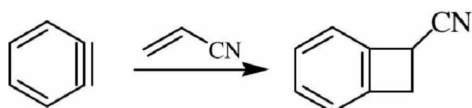
苯炔与蒽的 Diels-Alder 反应，形成**三碟烯**(triptycene)及其异构体，这是鉴定苯炔的一个标准反应。



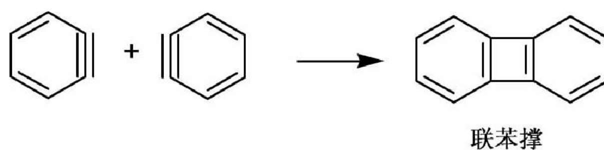
苯炔与 1,3-偶极化合物的反应是合成杂环化合物的有用方法。例如[57]



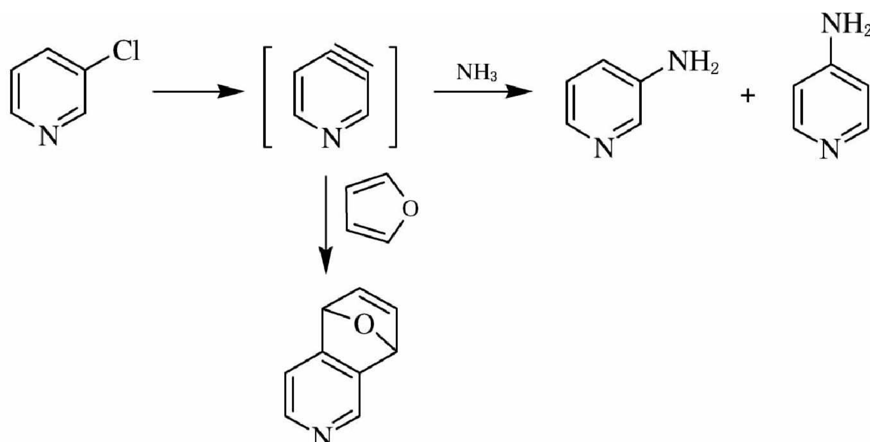
苯炔与带有吸电子基的烯烃还可以发生[2+2]环加成，得到苯并环丁烷衍生物。

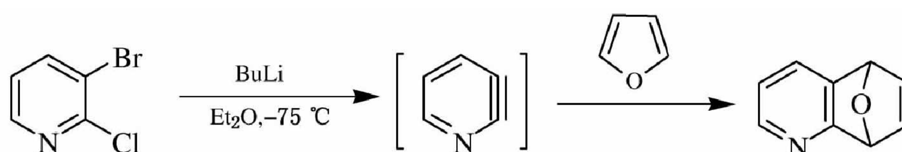


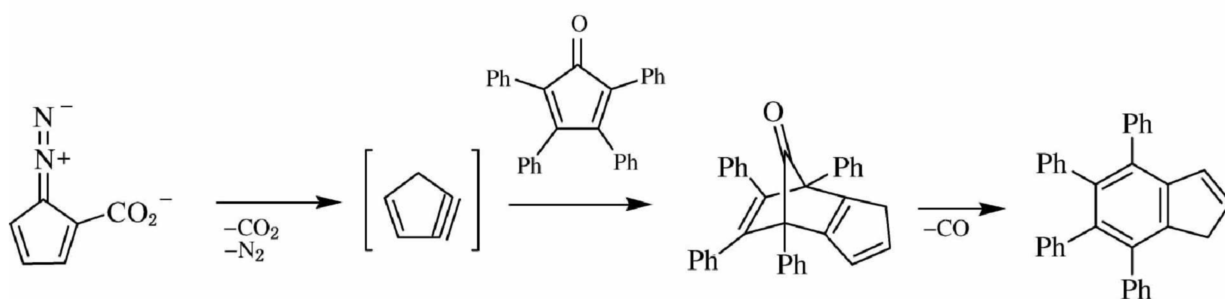
5）二聚　自身还可以二聚产生**联苯撑**(biphenylene)。



非苯芳香物也可以形成**苯炔类似物**(hetarynes)。其制备及反应都与苯炔相似[58]。

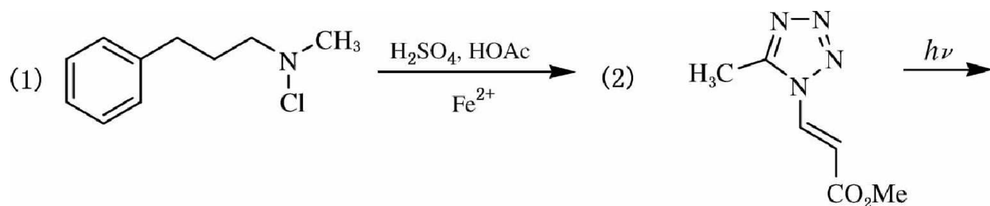


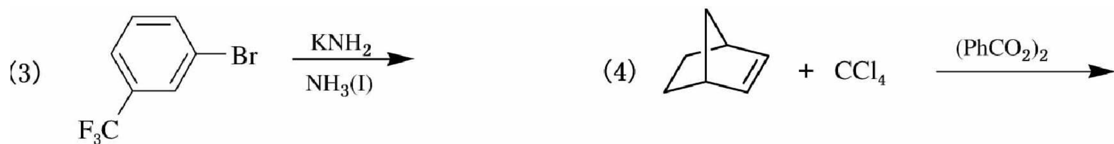


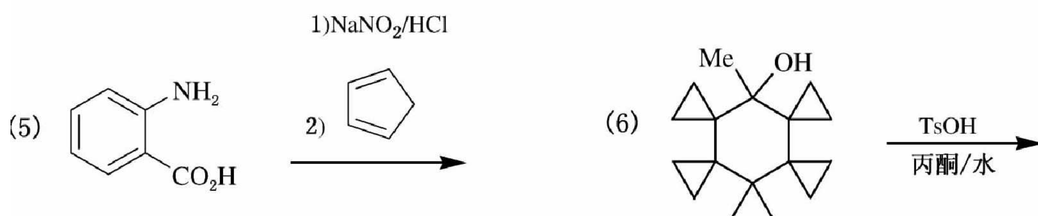


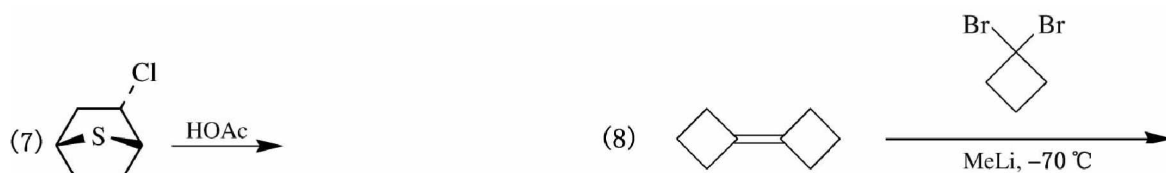
习　题

4－1　完成下列反应，写出主要产物。

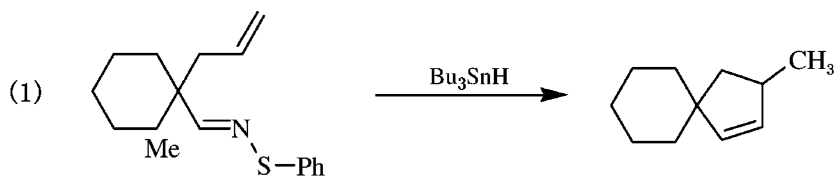


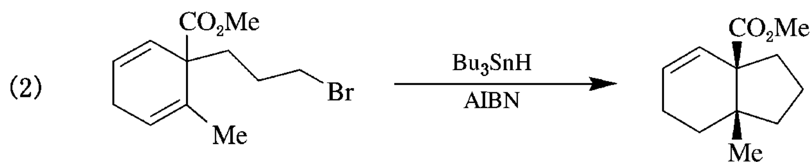


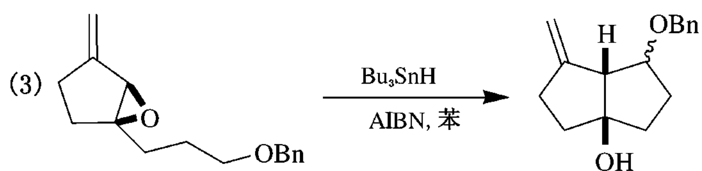


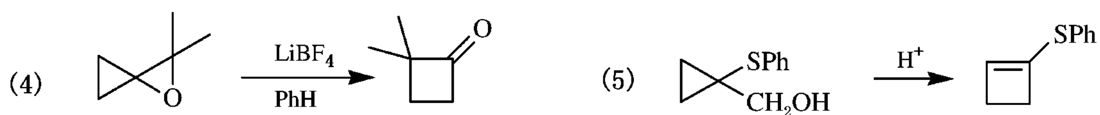


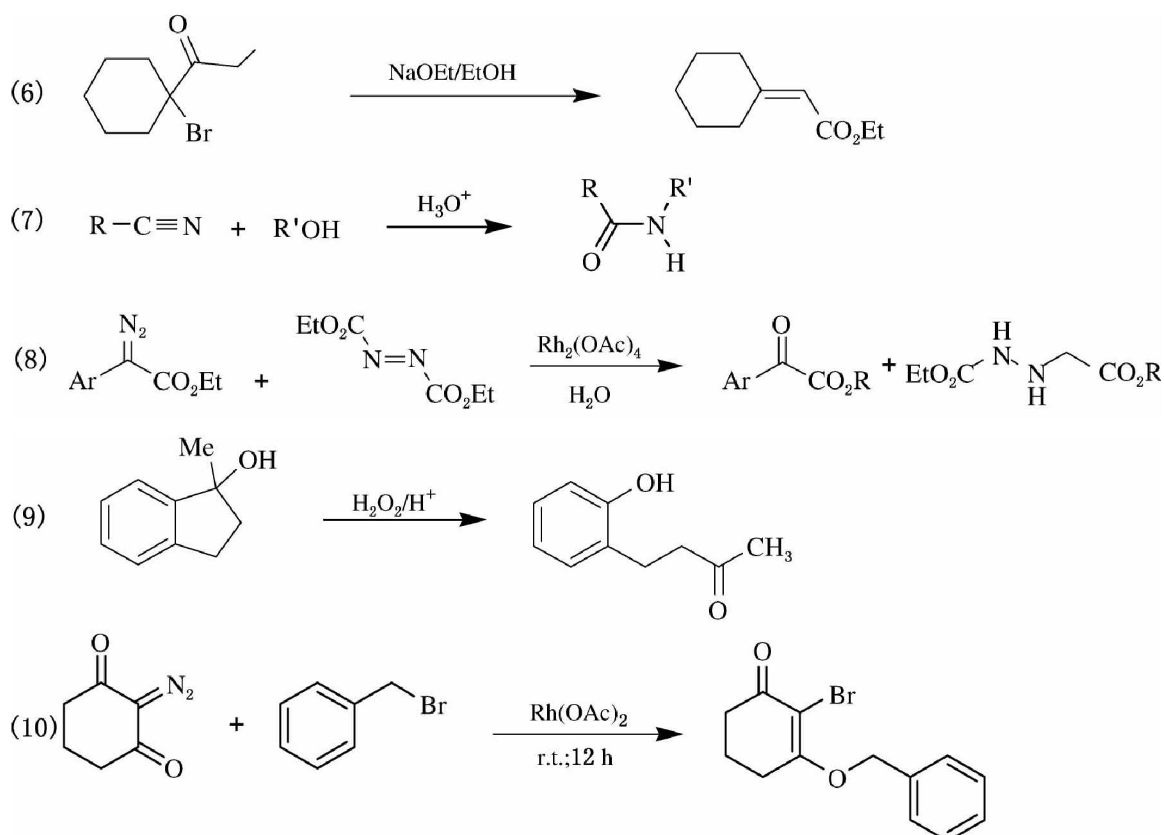
4－2　推测下列转变的机理。



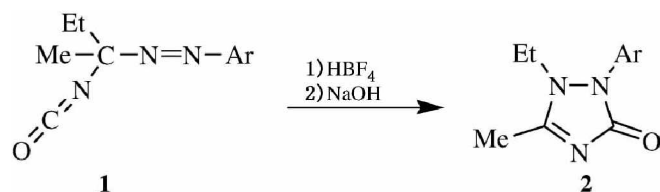




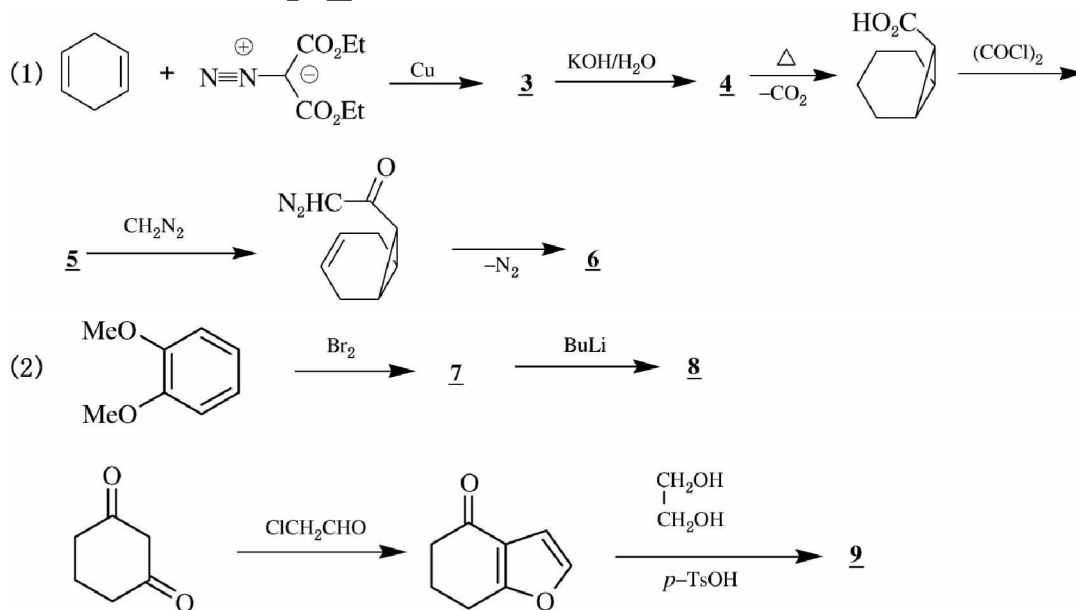




4-3 α-偶氮基取代的异氰酸酯 **1** 先用 HBF_4 作用，再用 NaOH 处理，得到 1,2,4-三唑酮 **2**。请分析该反应是如何进行的。



4-4 请写出下列反应过程中 **3**～**10** 所代表的化合物或中间体的结构。



8 + **9** ⟶ **10** $\xrightarrow{\text{1) }H_2\text{/Pd–C; 2) HCl}}$ (MeO, MeO 取代的四氢菲酮)

4-5 为什么 2,4-二氟氯苯与丁基锂作用得到的苯炔主要是 **11** 而不是 **12**？

(2,4-二氟氯苯 $\xrightarrow{n\text{-BuLi}}$ **11**（主）+ **12**（次）)

4-6 丙二酸环二酯 **13**，俗称 Meldrum 酸（pK_a=4.97），比开链的丙二酸二甲酯（pK_a=13.7）具有强得多的酸性。请分析原因。

13

4-7 乙氧甲酰氮宾（$:\ddot{N}—CO_2Et$）的单线态可由 *N*-(对硝基苯磺酰氧)氨基甲酰乙酯的 α-消除产生，其基态是三线态的。当它与顺-4-甲基-2-戊烯反应时得到氮丙啶，它的立体化学与烯烃的浓度有关。在含 33%该烯烃的 CH_2Cl_2 中反应得到 7.8%的反式氮丙啶，而在含 1.5%该烯烃的 CH_2Cl_2 中反应得到 43%的反式氮丙啶。请解释该实验现象。

$:\ddot{N}–CO_2Et$ + 顺-$H_3C(H)C=C(H)CH(CH_3)_2$ ⟶ $EtO_2C–N$ 氮丙啶（H, $CH(CH_3)_2$, CH_3）

4-8 在下列四种环戊二烯 **14**～**17** 中，预计哪一种的 C—H 酸酸性最强，为什么？

14 **15** **16** **17**

4-9 用亚硝酸处理标记的 $ArCH_2{}^{14}CH_2NH_2$，再将得到的 $ArCH_2CH_2OH$ 氧化成为 ArCOOH 后发现，原有的放射性在 ArCOOH 中的含量取决于芳基 Ar 的结构。如 *p*-$NO_2C_6H_4$ 8%，C_6H_5 27%，*p*-$MeOC_6H_4$ 45%。这些数据说明什么问题？

4-10 解释下列反应的不同结果。

$PhC(=N_2)CH_2OMe \xrightarrow{\triangle} PhCH=CHOMe$

$PhC(=N_2)CH_2SMe \xrightarrow{\triangle} PhC(SMe)=CH_2$

参 考 文 献

[1] Olah G. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1973**, *12*:173.
[2] Pagni R M. *Tetrahedron*, **1984**, *40*:4161.
[3] Prakash G K S, Rawdah T N, Olah, G A. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1983**, *22*:390.
[4] Abboud, José-Luis M, Herreros M, Notario R, Lomas J S, Mareda J, Müller P, Rossier, J-C *J Org Chem*, **1999**, *64*:6401.
[5] Birladeanu, L. *J Chem Edu*, **2000**, *77*:858.
[6] Saunders M, Jimenez-Vazquez H A. *Chem Rev*, **1991**, *91*:375.
[7] Smith M B, March J. *March's Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms, and Structure*. 5th. John Wiley&Sons Inc. **2001**:227.
[8] Charles M T, Diana L C G. *Tetrahedron*, **1991**, *47*:4223.
[9] Maryanoff B E, Reitz A B. *Chem Rev*, **1988**, *89*:863
[10] Jackman L M, Lange B C. *Tetrahedron*, **1997**, *33*:2737.
[11] Marcus Y, Hefter G. *Chem Rev*, **2006**, *106*:4585.
[12] Smith M B, March J. *March's Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms, and Structure*. 5th, John Wiley&Sons Inc. **2001**:238.
[13] Curran D P. *Comprehensive Organc Synthesis*, Oxford: Pergamon Press, **1991**, *715*:779.
[14] a) Renaud P, Sibi M P. *Radicals in Organic Synthesis*, New York: Wiley, **2001**. b) Jasperse C P, Curran D P, Fevig T L. *Chem. Rev*, **1991**, *91*:1237. c) Curran D P. *Synthesis*, **1988**:417. d) Studer A, Amrein S. *Synthesis*, **2002**:835.
[15] McBride J M. *Tetrahedron*, **1974**, *30*: 2009. Ballester M, Castaner J, Riera J, Ibanez A, Pujadas J. *J Org Chem*, **1982**, *47*:259.
[16] a) Musso H. *Angew Chem*. **1963**, *75*: 965. b) Evans D A. *Pure Appl Chem*, **1979**, *51*:1285.
[17] Crearyx. *Acc Chem Res*, **2006**, *39*:761.
[18] Kochi J K. *Adv Free Radicals*, **1975**, *5*:189.
[19] Carruthers W, Coldham I. 当代有机合成方法. 王全端, 李志铭, 译. 荣国斌, 校. 上海:华东理工大学出版社, **2006**:268.
[20] Neumann B, Zipse H. *Org Biomol Chem*, **2003**, *1*: 168.
[21] Cekovic Z. *Tetrahedron*, **2003**, *59*:8073.
[22] Wolff M E. *Chem Rev*, **1963**, *63*: 55. Majetich G, Wheless K. *Tetrahedron*, **1995**, *51*:7095.
[23] Corey E J, Loh T-P, AchyuthaRao S, Daley D C, Sarshar S. *J Org Chem*, **1993**, *58*:5600.
[24] Percec V. *J Amer Chem Soc*, **1998**, *120*:305.
[25] a) Curran D P. *Synthesis*, **1988**, *417*:489. b) Giese B, Kopping B, Göbel T, Dikhaut J, Thoma G, Kulicke K L, Trach F. *Org Reactions*, **1996**, *48*:301. c) Majumder K C, Basu P K, Chattopodhyay S K. *Tetrahedron*, **2007**, *63*:793.
[26] Curran D P. *J Amer Chem Soc*, **1998**, *120*:342.
[27] Schmitt K D. *J Org Chem*, **1995**, *60*:5474.
[28] Della E W, Graney S. *J Org Chem*, **2004**, *69*:3824.
[29] Smith D M, Pulling M E, Norton J R. *J Amer Chem Soc*, **2007**, *129*:770.
[30] Mccarroll A J, Walton J C. *Angew Chem Int Ed*, **2001**, *40*:2225.
[31] a) Adlington R M, Barrett A G M. *Acc Chem Res*, **1983**, *16*:55. b) Shapiro R H. *Org Reactions*, **1976**, *23*:405.

[32] Smith M B, March J. *March's Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms, and Structure*. 5th. John Wiley & Sons, Inc. **2001**:1088.

[33] Charette A B, Beauchemin A. *Org Reactions*, **2001**, *38*:1.

[34] Yang Z, Lorenz J C, Shi Y. *Tetrahedron Lett*, **1998**, *38*:8621.

[35] Lorenz Jon C, Long J, Yang Z, Xue S, Xie Y, Shi Y. *J Org Chem*, **2004**, *69*:327.

[36] Gololobov Y G, Nesmeyanov A N, Lysenko V P, Boldeskul I E. *Tetrahedron*, **1987**, *43*:2609.

[37] Corey E J, Chaykovsky M. *J Amer Chem Soc*, **1965**, *87*:1353.

[38] Corey E J. *Tetrahedron Lett*, **1963**:169.

[39] Alcaraz L, Harnett J J, Mioskowski C, Martel J P, Le Gall T, Shin Dong-Soo, Falck J R. *Tetrahedron Lett*, **1994**, *35*:5453.

[40] Chandrasekhar S, Narasihmulu Ch, Jagadeshwar V, Reddy K V. *Tetrahedron Lett*, **2003**, *44*:3629.

[41] Knochel P, Chou T S, Chen H G, Yeh M C P, Rozema M J. *J Org Chem*, **1989**, *54*:5202.

[42] Wenkert E, Guo M, Lavilla R, Porter b, Ramachandran K, Sheu J-H. *J Org Chem*, **1990**, *55*:6203.

[43] Musso H, Biethan U. *Chem Ber*, **1964**, *97*:2282.

[44] Kirmse W Eur. *J Org Chem*, **2002**:2193.

[45] Jones W M, Joines R C, Myers J A, Mitsuhashi T, Krajca K E, Waali E E, Dawi T L, Turner A B. *J Amer Chem Soc*, **1973**, *95*:826.

[46] Arduengo Ⅲ A J, Harlow R L, Kline M K. *J Amer Chem Soc*, **1991**, *113*:361.

[47] Schantl J G. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1998**, *37*:2229.

[48] Fürster A, Krause H, Ackermann L, Lehmann C W. *Chem Comm*, **2001**:2240.

[49] a) Herrmann W A. *Angew Chem Int Engl*, **2002**, *41*: 1291. b) Herrrnann W A, Köcher C. *Angew Chem Int Engl*, **1997**, *36*, 2162. c) Bourissou D, Guerret O, Gabbai' F P, Bertrand G. *Chem Rev*, **2000**, *100*:39.

[50] L'Abbe G. *Chem Rev*, **1969**, *69*:345.

[51] Lwowski W. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1967**, *6*:897.

[52] Scriven E F V, Turnbull K. *Chem Rev*, **1988**, *88*:297.

[53] a) Wittig G. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1965**, *4*:731. b) Heaney H. *Chem Rev*, **1969**, *69*:345.

[54] Dyke A M, Hester A J, Lloyd-Jones G C. *Synthesis*, **2006**:4093.

[55] Bryce M R, Vernon J M. *Adv Heterocycl Chem*, **1981**, *28*:183.

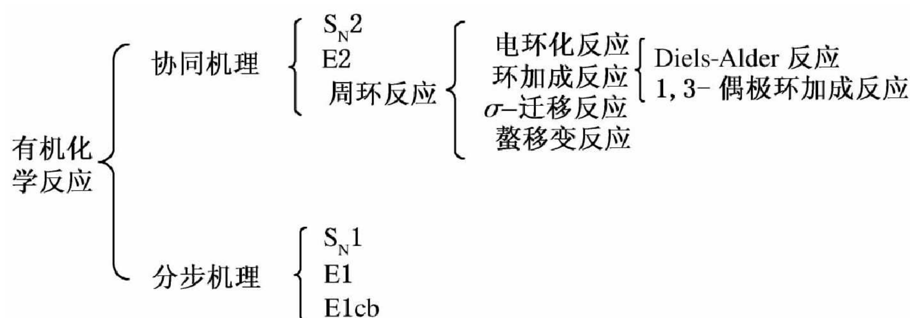
[56] Sygula A, Sygula R, Rabideau P W. *Org Lett*, **2005**, *7*:4999.

[57] Ried W, Schön M. *Liebigs Ann Chem*, **1965**, *689*:141.

[58] Reinecke M G. *Tetrahedron*, **1982**, *38*:427.

5 周 环 反 应

有机反应就是参与反应的各个分子化学键的重新组合，涉及原有化学键的断裂和新化学键的形成。有些是一步完成的，有的则是多步完成的。反应过程中新键的生成与旧键的断裂同时进行，由反应物到产物只经过一个过渡态，而没有正负离子或自由基等中间体而能一步完成的反应叫做**协同反应**（concerted reaction）。如亲核取代反应中的 S_N2、β-消除反应中的 E2 机理等。一些电环化反应、环加成反应以及 σ-迁移反应等也属于协同反应，但这些反应还有一个共同的特征，它们都是经过一个环状过渡态而进行，故称为**周环反应**（pericyclic reactions），反应一般在光照或加热下进行，无需催化剂，一般有很高的立体选择性。因此，周环反应是协同反应中的一种，而协同反应则不一定是周环反应，两者不可混淆。常见有机化学的分类如下：



5.1 分子轨道对称守恒原理和芳香性过渡态理论

R. B. Woodward 首先从实验上总结了电环化、环加成、σ 迁移、嵌入等周环协同反应的规律性，这些反应的共同特点是在加热和光照的作用下得到不同的立体异构产物。R. Hoffmann从理论上对上述反应的规律性进行分析。1965 年两人共同提出了**分子轨道对称守恒原理**（principle of conservation of molecular orbital symmetry）。这条原理可以用量子化学的能级相关理论、前线轨道理论或 Möbius 结构理论加以阐明。分子轨道对称守恒原理已推广到无机、催化、生化反应等许多重要领域，是微观化学反应动力学和量子化学应用的一个里程碑[1,2]。

Woodward 和 Hoffmann 指出，轨道对称性守恒原理可简洁地表述为："在协同反应中，轨道对称性守恒"，以及"当反应物与产物的轨道对称性匹配时反应就容易发生，而不匹配时就难以发生[1a]。

在一步完成的协同反应中，如果反应物分子以及产物分子体系中具有某些对称元素，如对

称面、二重旋转轴等，那么在反应过程中，参与反应的分子轨道的对称性对于这些对称元素将呈对称或反对称，在整个反应过程中，即从反应物经过渡态直到产物，都保持不变。这就是轨道对称守恒原理[2,3]。轨道对称守恒原理是20世纪所发展的最重要的有机化学理论之一，成为考察有机化学反应历程的主要理论方法。通过这一理论，化学家无须进行复杂的计算，就可以预言许多反应能否发生，是否需要加热或者光照条件，以及反应的立体专一性。运用这一原理，只要考虑反应物和产物的对称性质就能判断反应能否发生。Hoffmann 与日本的 Fukui 一起于 1981 年获 Nobel 化学奖。

为了说明这一理论，下面简单讨论一下分子轨道的对称性问题。

化学键的生成需要满足三个基本原则，即①能量近似原则　即参与成键的两个原子轨道的能级应尽量接近，当相差很大时，不能生成有效的化学键；②最大重叠原则　即当两个原子的核间距离处于一定的范围时，其轨道的重叠程度最大，所形成的化学键也最牢固；③对称性原则　即只有当参与成键的原子轨道对称性相同才能组成分子轨道。在上述三个原则中，对称性原则最为关键，它直接决定了两个原子轨道有无形成分子轨道的可能，即决定成键的成败，而前面两个原则影响的是形成化学键的效率。

与原子轨道一样，分子轨道也可以用几何图形来直观地描述，分子轨道的最重要的对称性特征可以从其图形中得到反映。例如，对于 σ 以及 π 分子轨道，它们都有三个对称元素。第一个是垂直并等分化学键的镜面 m_1，第二个是穿过并等分化学键的镜面 m_2，第三个则是通过镜面 m_1 及 m_2 的相交线的二重旋转轴 C_2（图 5－1）。

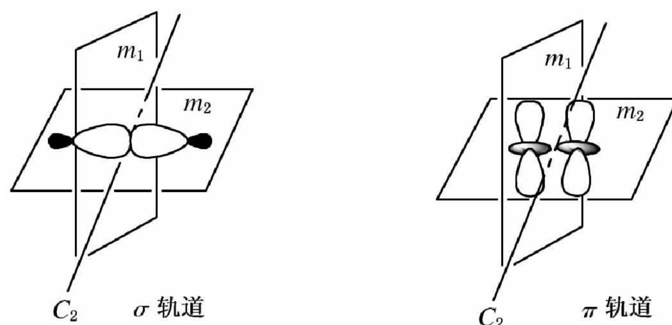
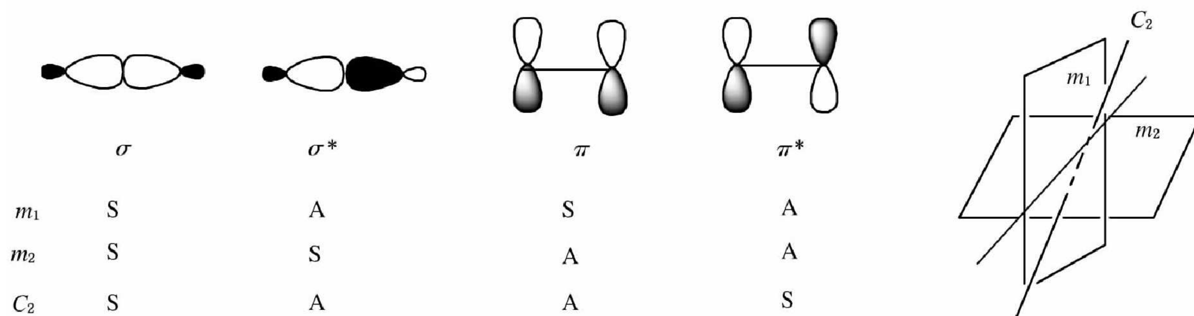


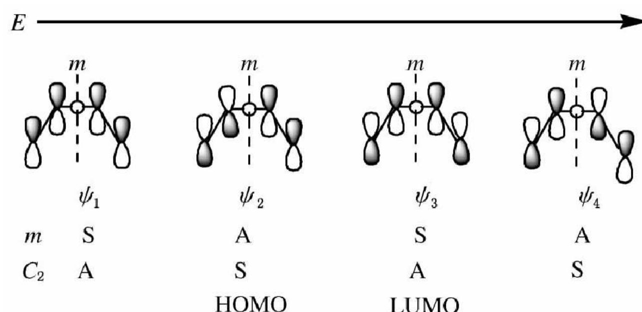
图 5－1　σ 以及 π 分子轨道的三个对称元素

对于 m_1 而言，σ 以及 π 分子轨道是对称的，用 S 表示，而反键轨道 σ^* 以及 π^* 是反对称的，用 A 表示。对于 m_2 而言，σ 以及 σ^* 是对称的，而 π 以及 π^* 是反对称的。对于 C_2 而言，σ 以及 π^* 是对称的，而 σ^* 以及 π 是反对称的。



	σ	σ^*	π	π^*
m_1	S	A	S	A
m_2	S	S	A	A
C_2	S	A	A	S

再譬如丁二烯的四个 π 分子轨道 ψ_1-ψ_4。ψ_1 与 ψ_2 比 p 轨道的能量低，为成键轨道，ψ_3 与 ψ_4 比 p 轨道的能量高，为反键轨道。现在我们考察这些轨道对于通过 C(2)—C(3)的中点且垂直于所在纸平面的镜面 m 以及和该平面 m 相垂直的二重旋转轴 C_2（以一个小圆圈表示）的对称性。对于 m 而言，ψ_1 与 ψ_3 是对称的，而 ψ_2 与 ψ_4 是反对称的。对于 C_2 而言，ψ_2 与 ψ_4 是对称的，而 ψ_1 与 ψ_3 则是反对称的。



丁二烯共有四个 π 电子，其中 ψ_1 与 ψ_2 各占据有两个电子。ψ_2 的能量比 ψ_1 高，所以 ψ_2 称之为最高占据轨道，简称 **HOMO 轨道**（highest occupied molecular orbital）。而 ψ_3 与 ψ_4 为空轨道，其中 ψ_3 比 ψ_4 的能量低，简称 **LUMO 轨道**（lowest unoccupied molecular orbital）。

分子的结构、性质与对称性密切相关。在周环反应的整个过程中，对称元素始终起着支配作用。相应于描述分子构型时的顺式/反式，在描述分子轨道性质时常用**同面**（suprafacial）和**异面**（antarafacial）的概念。对于 σ 轨道，反应同时在中间瓣或同时在两侧瓣进行时是同面的，记做 σ_s，而反应在中间瓣和另一侧瓣进行时是异面的，记做 σ_a；而对于 π 轨道，反应同时在同侧进行时是同面的，记做 π_s，而反应在上面一侧和下面一侧进行时是异面的，记做 π_a；对于单一的 p 轨道，反应在同侧发生时是同面的，记做 ω_s，而反应在两侧发生时是异面的，记做 ω_a，参见图 5－2 和图 5－3。

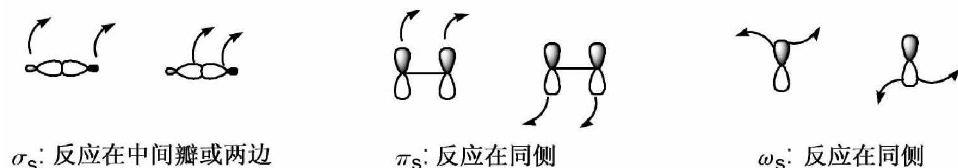


图 5－2　同面的 σ、π 和 ω 过程（σ_s，π_s，ω_s）

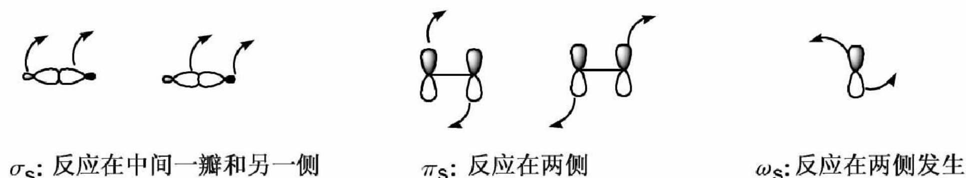


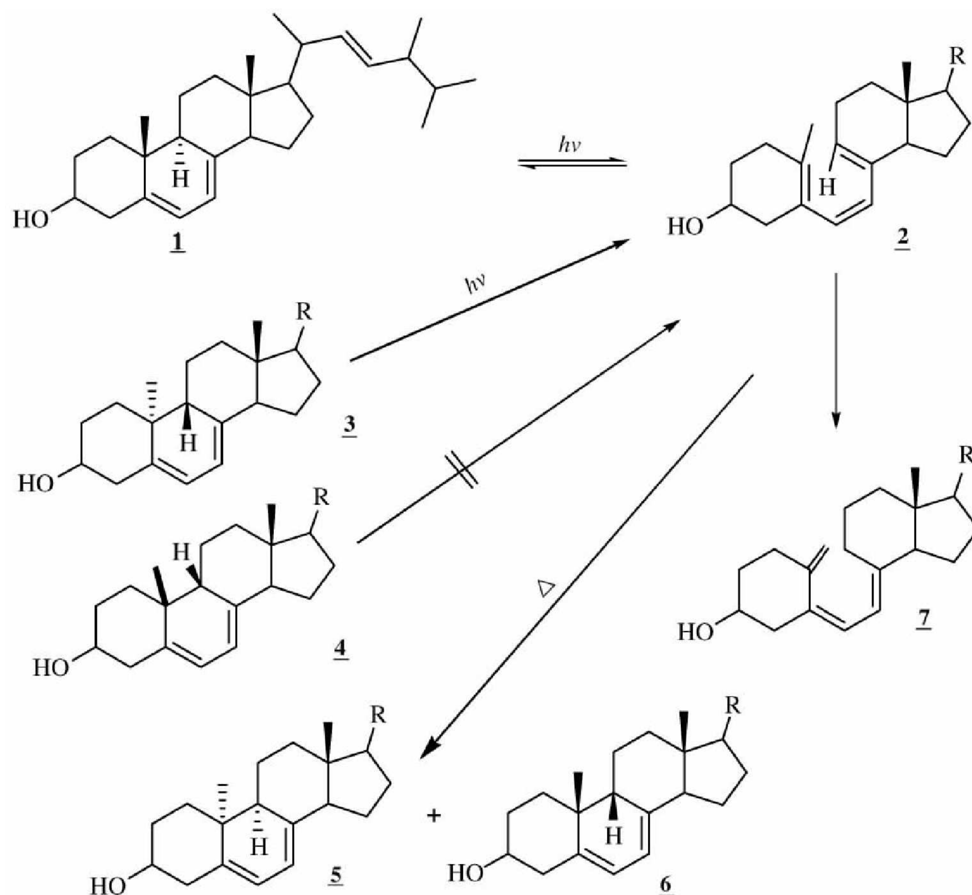
图 5－3　异面的 σ、π 和 ω 过程（σ_a，π_a，ω_a）

5.2　电环化反应[3]

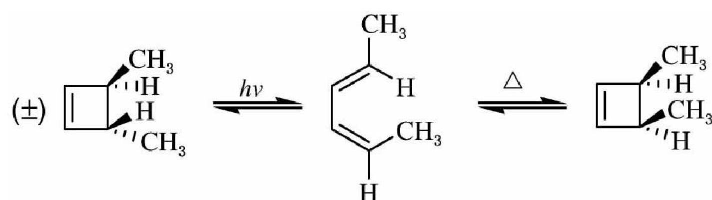
1961 年，Havinga 和 Schlatmann 等人报道，光甾醇 <u>**3**</u> 经光化学开环生成**预钙化甾醇** <u>**2**</u>（Previtamin D），后者在光的作用下能够可逆地转化为**麦角甾醇**（ergosterol）<u>**1**</u>。预钙化甾醇

在加热条件下关环生成焦钙化甾醇 5 和异焦钙化甾醇 6。2 光照发生 1,7-氢迁移即得到维生素 D 7。光甾醇3 的立体异构体 isopyrocalciferol 4 不能转化为预钙化甾醇。

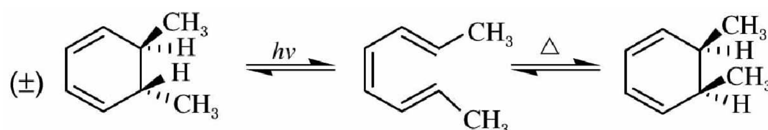
Oosterhoff 指出,己三烯这类共轭烯烃在加热或光作用下关环的立体化学互不相同,可以认为与共轭己三烯的 HOMO 轨道的对称性有关。但他没有进一步将其发展形成系统的理论。



电环化反应是一类重要的周环反应[4]。在反应过程中,一个共轭多烯与一个比其少一个碳-碳双键的不饱和环状化合物之间相互转换。这一反应在热或光化学条件下发生,具有高度的立体选择性。(Z,E)-2,4-己二烯在加热条件下生成顺-3,4-二甲基环丁烯,在光照条件下则生成反-3,4-二甲基环丁烯外消旋体。

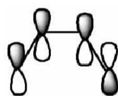


(E,Z,E)-2,4,6-辛三烯在加热条件下生成顺-5,6-二甲基-1,3-环己二烯,在光照条件下则生成反-5,6-二甲基-1,3-环己二烯外消旋体。



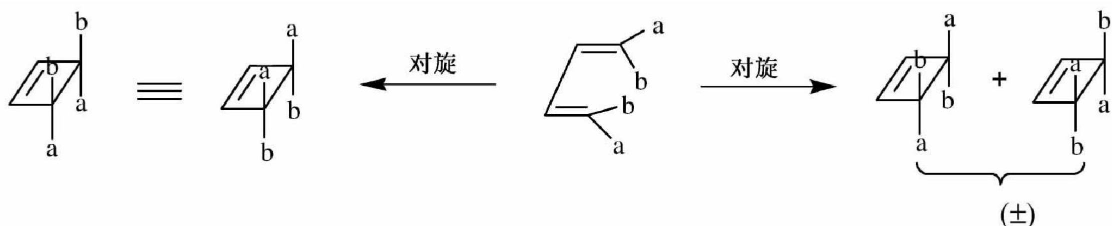
下面以1,3-丁二烯的电环化为例讨论这类反应的规律。在考虑丁二烯分子的π键所存在的三种对称元素中(参考图5-1),m_2对所有四个π分子轨道都是反对称的,不能够起分类的作用,因此不将其作为对称元素来考虑。在考察反应物的分子轨道的对称性时,也只涉及旧键的断裂和新键的生成,而碳原子骨架上的σ化学键在整个反应过程中可认为没有发生改变,可以不予考虑。而对于其连接的取代基,例如(*Z*,*E*)-2,4-己二烯上的两个甲基,它们也可近似地认为不影响参与变化的轨道的能级,因此也不予考虑。这样,我们需要考虑的是丁二烯分子中的4个π分子轨道,以及产物环丁烯中新生成的两个σ键及两个π键。

一般具有*n*个碳原子的共轭多烯就有*n*个π分子轨道。根据能量从低到高,节点数也依次增多的规律,可定性地画出共轭多烯的分子轨道。波函数对于存在的对称性而言,要么是对称(S)的,要么是反对称(A)的,但不能是不对称的。例如下面这个假想的轨道不可能是1,3-丁二烯的一个分子轨道。



5.2.1 前线轨道理论

1,3-丁二烯环化生成环丁烯时,要求C(1)—C(2)以及C(3)—C(4)间的化学键围绕着各自的键轴进行旋转,以便在C(1)—C(4)之间形成σ键而闭环。此时有两种可能的旋转方式:一是围绕着两个键向同一个方向旋转,即**顺旋**(conrotatory);另一种方式是分别向不同的方向旋转,称为**对旋**(disrotatory)。按哪种旋转方式成环,是由HOMO轨道所决定的。



我们知道,原子相互反应时,只是价电子起关键的作用,这是因为正是价电子才在反应过程中被夺取、获得或者与其他原子进行共享。若把整个分子作为一个整体来看,分子的反应在很大程度上也取决于**前线轨道**(frontier molecular orbital interactions)上的电子,该轨道上的电子类似于原子中的价电子,被束缚得最为松弛,因此也最容易发生反应。

我们根据(*Z*,*E*)-2,4-己二烯的π分子轨道来考察按顺旋及对旋的电环化反应(图5-4)。

根据轨道对称守恒原理,在协同反应中,从反应物到产物轨道的对称性保持不变。在(*Z*,*E*)-2,4-己二烯的电环化过程中,C(2)和C(5)上的*p*轨道逐渐变成sp^3杂化,并重叠生成σ轨道,但轨道的相位不发生改变。因为热反应是分子在基态下发生的,最高占据轨道为ψ_2。若C(2)—C(3)和C(4)—C(5)的按顺旋方式旋转($\sigma 2a+\pi 2s$过程或$\sigma 2s+\pi 2a$过程),HOMO上的C(2)和C(5)上的*p*轨道和产物的sp^3轨道位相相同,+、+或−、−相位重叠,可以成键。随着*p*轨道逐渐变成sp^3杂化轨道,重叠程度逐渐增加,最后生成σ键,同时π键断裂。这种反应方式属于轨道对称性允许的反应,活化能低,容易进行。

如果按对旋方式进行关环($\sigma 2s+\pi 2s$过程),C(2)上的*p*轨道或sp^3轨道总是接近C(5)上

的 p 轨道或 sp^3 轨道中的相位相反的一瓣，对称性不匹配，不能重叠成键。这种反应方式意味着体系能量的升高，反应不能进行。因此，丁二烯在基态时的对旋是轨道对称性禁阻的途径。

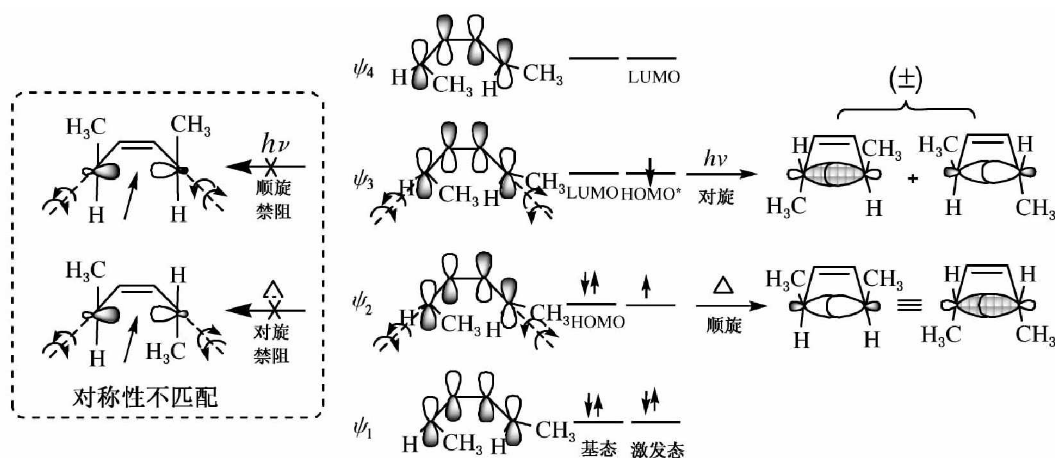


图 5－4　(*Z*,*E*)-2,4-己二烯的电环化与轨道对称守恒

在光照条件下进行闭环时，π 电子吸收足够的能量，将最高占据轨道上的一个电子激发到较高能量的一个轨道，即 ψ_3 上。此时 ψ_3 变成了最高占据轨道，所以成键的取向将由 ψ_3 来决定。可以看出，对旋的方式可以成键，是轨道对称性允许的反应。而顺旋则对称性不匹配，不能重叠成键，是轨道对称性禁阻的途径。

(*E*,*Z*,*E*)-2,4,6-辛三烯的 π 分子轨道及电环化反应见图 5－5。在基态热反应时，ψ_3 是最高占据轨道，C(2)和 C(6)上的相位对称性与丁二烯分子中 HOMO 上两端碳原子的对称性恰好相反。因此，在热反应条件下，以对旋方式($\sigma 2s + \pi 4s$)进行闭环，是轨道对称守恒允许的途径，生成顺-5,6-二甲基-1,3-环己二烯。在光照条件下，ψ_4 是最高占据轨道，以顺旋方式($\sigma 2a + \pi 4s$ 或 $\sigma 2s + \pi 4a$)进行闭环，是轨道对称守恒的途径，生成反-5,6-二甲基-1,3-环己二烯外消旋体混合物。图 5－6 所示为 1,3,5-己三烯体系的轨道对称守恒允许的电环化途径。

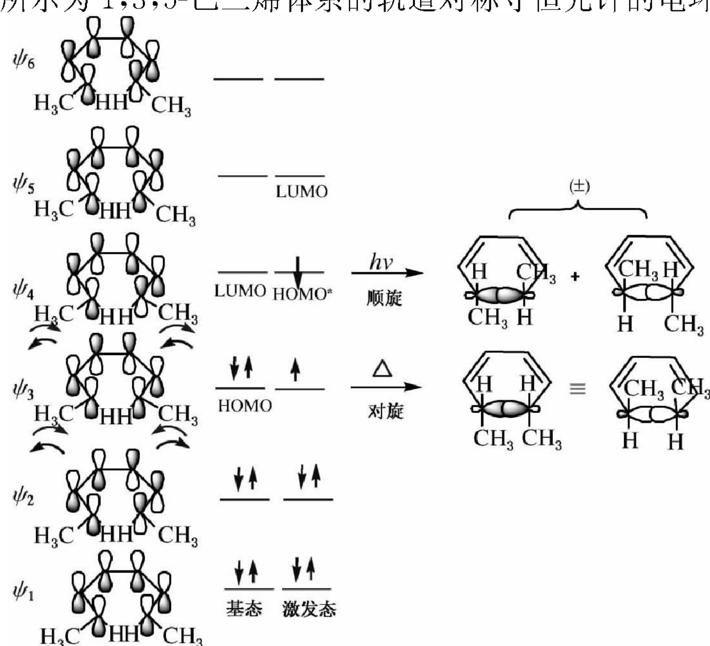


图 5－5　(*E*,*Z*,*E*)-2,4,6-辛三烯的电环化与轨道对称守恒

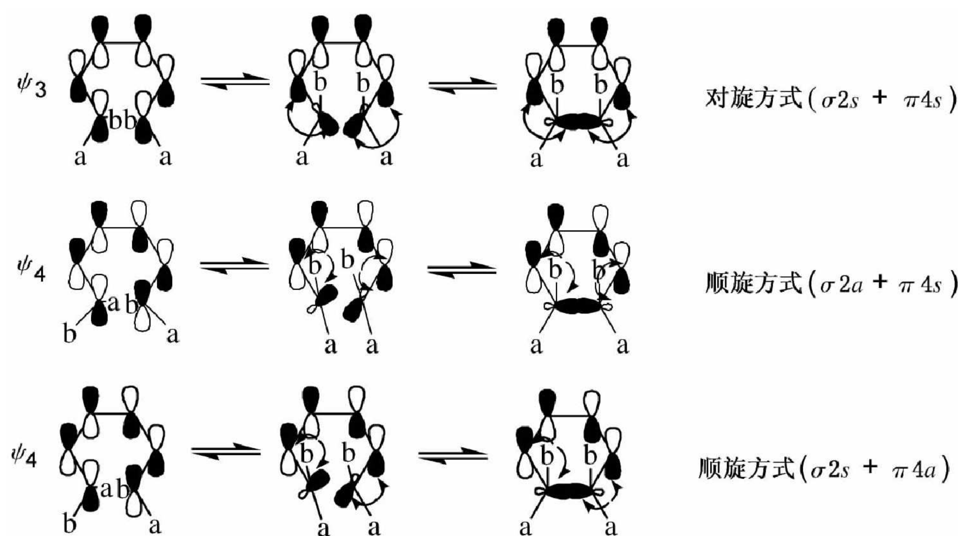


图 5-6 1,3,5-己三烯体系轨道对称守恒允许的电环化光反应

许多类似的反应结果都显示出如下的规律，即根据环化时参与反应的 π 电子数是 $4n$ 或 $4n+2$($n=1,2,\cdots$正整数)，以及反应的条件是加热或光照，决定该线性共轭多烯的环合或其逆过程是按顺旋还是对旋方式发生，这些反应的立体化学结果是一定的，而且可以预测。电环化反应的立体选择规律见表 5-1。

表 5-1 电环化反应的立体选择规律

π 电子数	反应条件	立体化学
$4n$	加热(△)	顺旋
	光照($h\nu$)	对旋
$4n+2$	加热(△)	对旋
	光照($h\nu$)	顺旋

前线轨道理论利用前线轨道的图像来说明协同反应的一些经验规律，其优点是显而易见的：直观简单，结论明确。但在实际反应中，大 π 体系是一个整体，化学变化时所有 π 电子的能级和轨道都会受到影响，而前线轨道理论仅考虑最高能量的占据轨道，显然是不全面的。

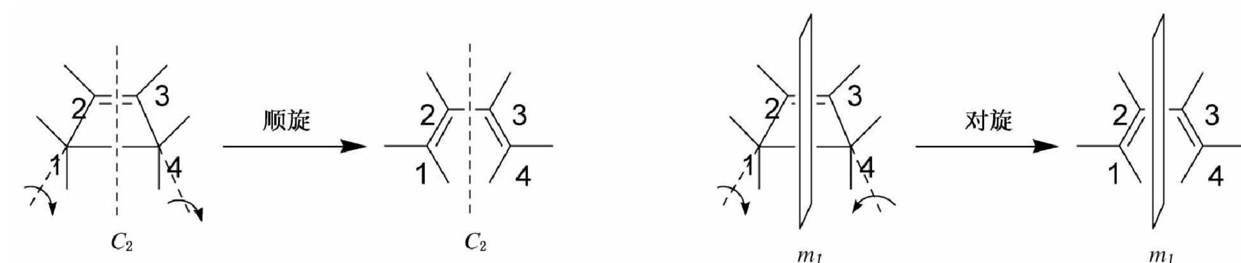
5.2.2 Longuet-Higgins 能级相关图

Longuet、Higgins 等人提出**能级相关图**(correlation diagrams)的方法来理解电环化反应[5]。该方法更强调了各分子轨道的对称性分类，注意反应物与产物的轨道对称性相关，建立了反应物与产物分子的能级之间的相互转化关系图。该方法认为，在协同反应中，反应物的轨道必须以对称性守恒的方式转化为产物的分子轨道。反应物和产物的分子轨道的对称性必须用同一种对称元素进行分析，该对称元素在反应过程中始终存在，即反应过程中分子轨道的对称性是守恒的。如果反应物的成键轨道只与产物的成键轨道相关，即具有同样的对称性，则反应是允许的；反之，若有反应产物的成键轨道与产物的反键轨道相关，则此反应在能量上是不利的，是对称禁阻的反应。

在画关联线时，首先考虑轨道的对称性，即对称的与对称的相关联，而反对称的与反对称

的相关联，即分子轨道之间的连接方式只能是SS或AA，而不能是AS或SA。同时还要遵守三个原则：第一，一一对应原则　即反应物的一个分子轨道只能和产物的一个分子轨道相关联；第二，能量近似原则　即在不违背对称性相同和一一对应原则的条件下，尽量使能量近似的分子轨道相关联；第三，不相交原则　即两条SS或AA连线不能在相关图中交叉，这是因为从量子力学分析，在相交处轨道之间因具有很大的排斥作用而彼此分开。但对于不同对称性的轨道的关联线，即SS和AA连线，由于它们的对称性不同，它们之间的波函数具有正交性，在相交处的排斥作用可以忽略不计，因此可以相交也可以不相交。

我们以丁二烯-环丁烯的相互转化为例进行讨论。丁二烯在闭环生成环丁烯的反应过程中，两个π键断裂，同时在C(1)与C(4)之间形成一个σ键，在C(2)与C(3)之间形成一个π键。与在丁二烯中键的断裂与形成有关的分子轨道为$\psi_1,\psi_2,\psi_3,\psi_4$，而在环丁烯中则为$\sigma,\psi,\sigma^*,\psi^*$。如果按顺旋方式进行闭环，始终保持的对称元素是二重旋转轴C_2，当其两端碳原子旋转一定角度后形成的过渡态也具有C_2对称性，而对称元素m_1则不再存在，对于m_1既不是对称的也不是反对称的，而是非对称的。因此顺旋闭环需要按二重旋转轴C_2对轨道进行分类。同样，可以看出，当按对旋方式进行闭环，始终保持的对称元素是镜面m_1，当其两端碳原子旋转一定角度后形成的过渡态也具有m_1对称性，而对称元素C_2则不复存在，对于C_2既不是对称的也不是反对称的，而是非对称的。因此对旋闭环需要按镜面m_1对轨道进行分类。



按照不同关环方式对反应物与产物的对称性可进行如下分类：

	顺旋(C_2)		对旋(m_1)	
	丁二烯	环丁烯	丁二烯	环丁烯
对称（S）	ψ_2，ψ_4^*	σ,π^*	ψ_1，ψ_3^*	σ，π
反对称（A）	ψ_1，ψ_3^*	σ^*,π	ψ_2，ψ_4^*	σ_2,π^*

可以发现，若丁二烯顺旋进行电环化反应，在反应物与产物分子的能级之间相互转化的关系图中，反应物的成键轨道都只和生成物的成键轨道相关联，活化能低，加热即可实现，反应易于发生，是轨道对称允许的反应。而当丁二烯对旋进行电环化反应时，反应物的成键轨道有的和生成物的反键轨道相关联，有很大的对称性限制的能垒，反应的活化能较高，反应难于发生，称作对称性禁阻的反应。但采用光化学手段，使基态电子跃迁到激发态，反应就可以发生。因此，丁二烯在光照条件下可以得到对旋闭环产物(图5-7)。

通过能级相关图分析，我们同样可以发现，1,3,5-己三烯对旋关环形成1,3-环己二烯时，反应物的成键轨道都只能和生成物的成键轨道相关联，活化能低，没有穿过成键能级和反键能级间巨大的能量间隔的关联线，加热即可实现，反应易于发生，是轨道对称守恒原则允许的反

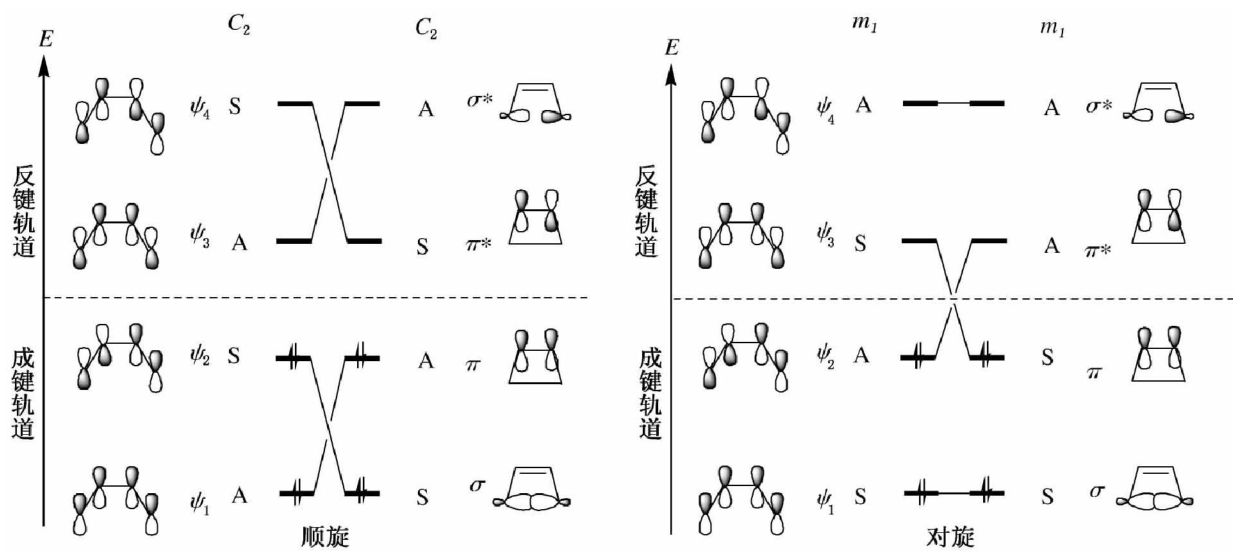


图 5-7　丁二烯电环化反应的轨道能级相关图

应(图 5-8)。而当顺旋关环时,反应物的成键轨道中有的和生成物的反键轨道关联。有穿过成键能级和反键能级间巨大的能量间隔的关联线,具有很大的对称性限制的能垒,反应的活化能较高,反应难于发生,是对称性禁阻的反应。只有在光照条件下,将基态电子激发到反键轨道中,才能按顺旋方式进行(图 5-9)。

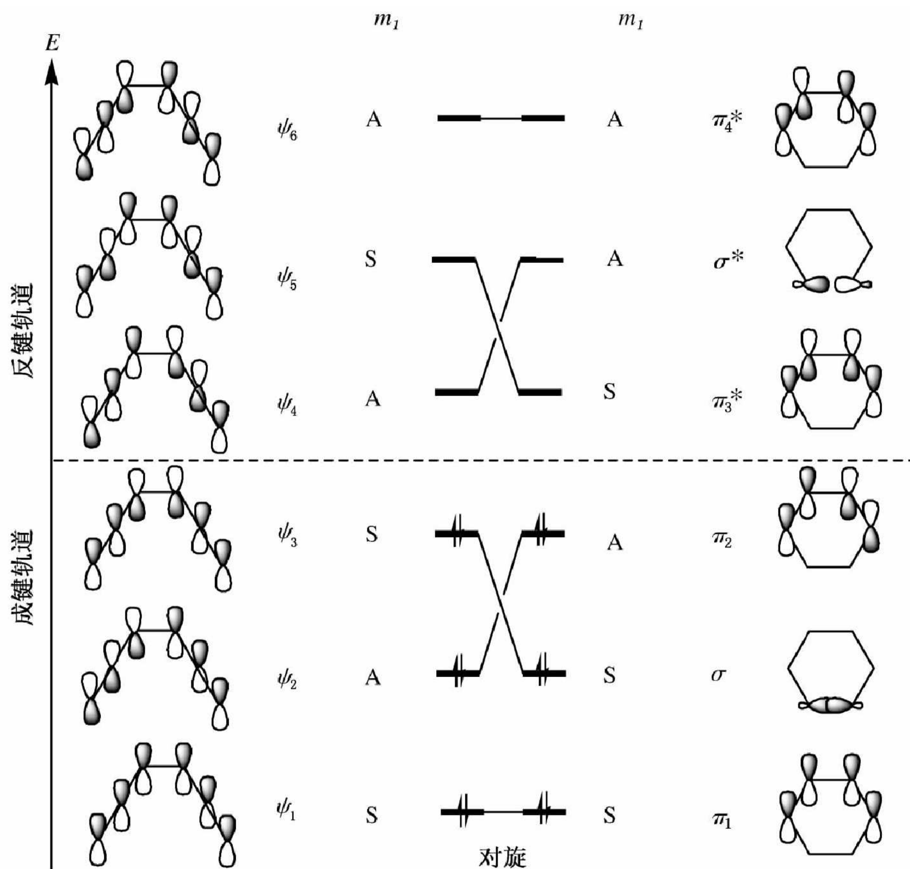


图 5-8　1,3,5-己三烯对旋关环的轨道能级相关图

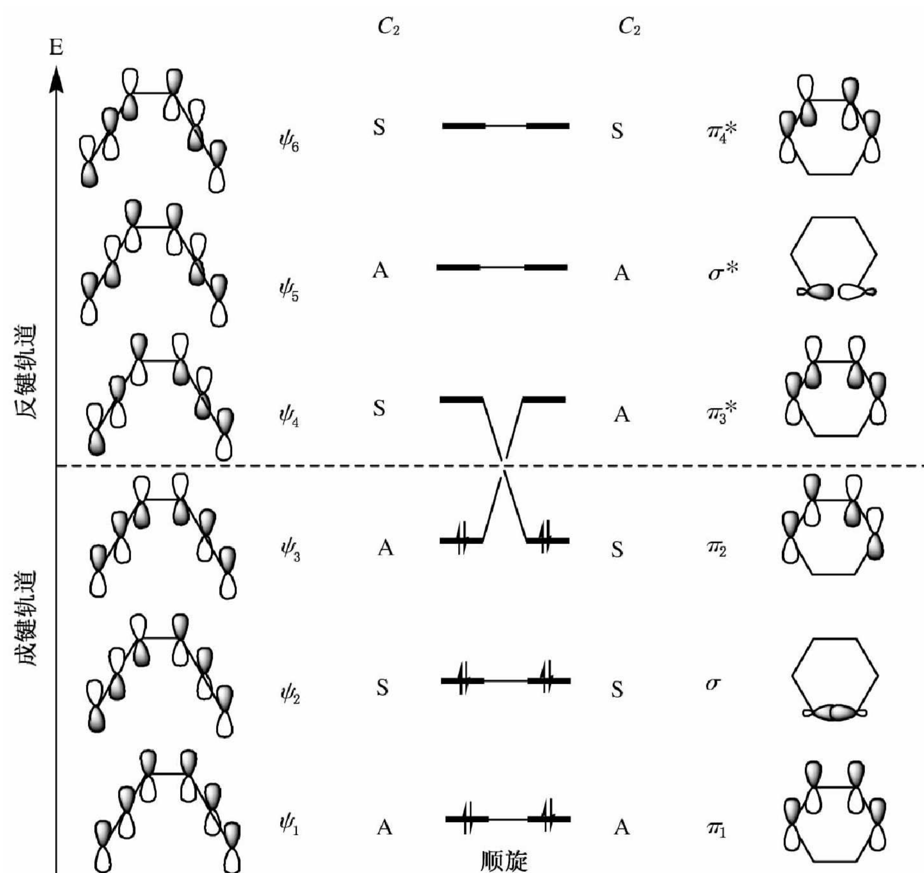


图 5－9　1,3,5-己三烯顺旋关环的轨道能级相关图

用能级相关图讨论电环化反应已足能解决问题。有时我们还可以导出反应分子总能量的状态能级相关图进行讨论,这样更加直观。这种状态能级相关图可根据前述的轨道相关图推导出来。分子的状态对称性是以每个电子所在轨道的对称性根据以下规则相乘而得到:S∗S = S; A×A = S; S×A = A; A×S = A。以丁二烯顺旋关环形成环丁烯为例,丁二烯基态 $\psi_1{}^2\psi_2{}^2$ 为(AA)(SS) = S;第一激发态 $\psi_1{}^2\psi_2{}^1\psi_3{}^1$ 为(AA)(S)(A) = A;环丁烯基态 $\sigma^2\pi^2$ 为(SS)(AA) = S;第一激发态 $\sigma^2\pi^1\pi^{*1}$ 为(SS)(A)(S) = A。其他有关激发态:$\psi_1^1\psi_2{}^2\psi_4{}^1$ 为(A)(SS)(S) = A;$\sigma^1\pi^2\sigma^{*1}$ 为(S)(*AA*)(*A*) = *A*。状态能级相关图如图 5－10 所示(C_2为对称元素)。

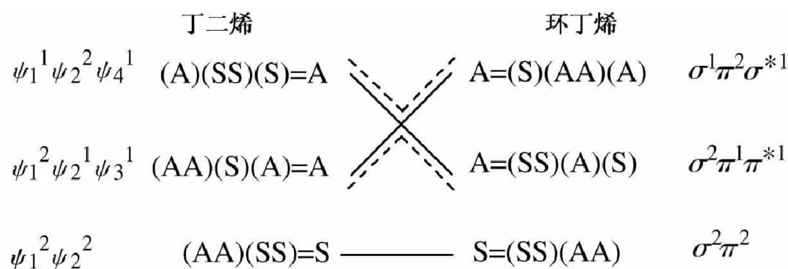


图 5－10　丁二烯顺旋电环化反应的状态相关图

同样可以获得丁二烯对旋关环形成环丁烯的状态图,如图 5－10 所示(m 为对称元素)。

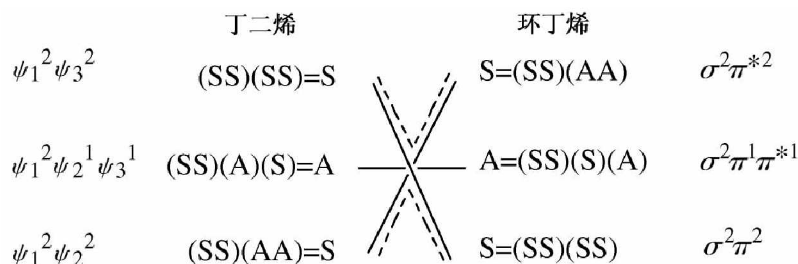


图 5-11 丁二烯对旋电环化反应的状态相关图

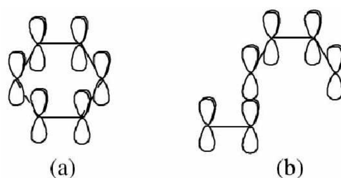
由上述状态相关图可以看出，从基态的丁二烯($\psi_1{}^2\psi_2{}^2$)顺旋关环时变为环丁烯的基态($\sigma^2\pi^2$)，而当对旋关环时，则导向环丁烯的第二激发态($\sigma^2\pi^2$)。同样，环丁烯对旋开环时，导向丁二烯的第二激发态($\psi_1{}^2\psi_3{}^2$)。根据不相交原则，对旋时的电子相互作用阻止了同一类型对称性的状态关联线的交叉。因此，对旋关环的结果是仍然回到环丁烯的基态$\sigma^2\pi^2$状态，以及开环时回到丁二烯的基态$\psi_1{}^2\psi_2{}^2$状态，但在反应过程中能量有了很大的提高，这样的反应方式活化能较高，反应难以进行。因此，在加热条件下，丁二烯与环丁烯的相互转化显然要按顺旋方式进行。从图 5-11 可以清楚地看出，丁二烯与环丁烯的相互转化在基态是禁阻的，而激发态的反应是对称允许的。

通过能级相关以及状态相关分析得到的结论与前线轨道理论得到的结论完全一致。能级相关理论的优点是论证严格、表达简洁。然而当反应物分子缺乏明显的对称性时，则难以通过对称性将分子轨道进行分类，自然也找不到它们的对称相关性。而前线轨道理论则较少受到这种限制。

5.2.3 芳香性过渡态理论

Dewar、*Zimmerman* 等人在综合了量子力学的微扰理论及芳香体系理论后提出了**芳香性过渡态理论**(*Möbius-Hückel* 方法)。该理论不涉及分子轨道的对称性问题，而是从化学变化的过渡态中可能的结构变化来判断反应的难易。该方法与分子轨道对称守恒原理所得到的结论完全相同。

早在 1938 年，*Evans* 就指出，环状的离域 π 体系能量要比相应的链状体系低，如 *Diels-Alder* 反应是通过类似于苯的环状过渡态(*a*)，六个电子在六个碳原子上活动，而不是类似于己三烯的线形过渡态(*b*)来发生的。



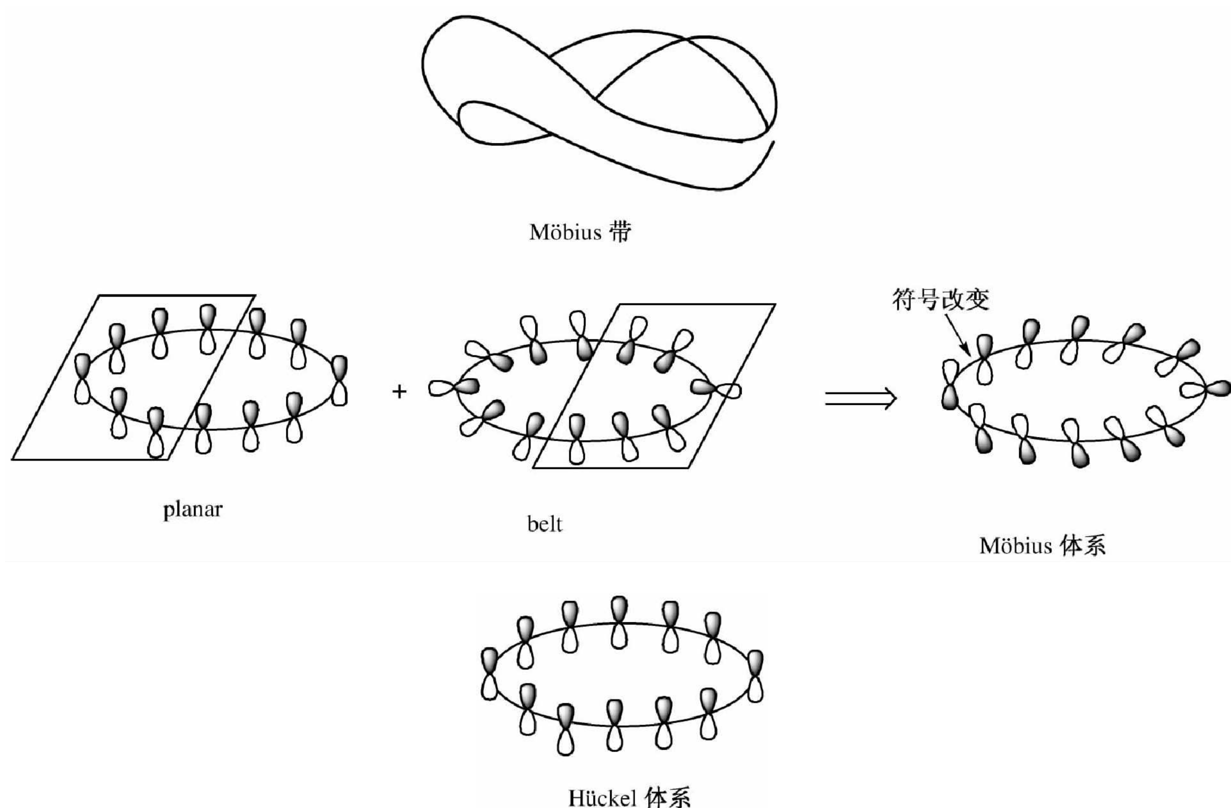
人们还发现在许多通过环状过渡态的反应中，所涉及的化学键改组的电子数都符合4n+2规则。例如，在 *Claisen* 酯缩合反应，*Meerwein-Ponndorf* 还原，*Oppenauer* 氧化，*Cannizaro* 等反应中，都有六个电子参与形成环状过渡态。大量实验事实表明，在有机反应中，如果能形成符合 4n+2 规则的环状过渡态，反应的过渡态能量较低，反应具有小的活化能，反应也就容易进行。满足 4n+2 规则的环状过渡态具有芳香性，因此叫做芳香过渡态。

但是，我们在对丁二烯的电环化反应研究中已经知道，在加热条件下可以按顺旋方式进

行,但这类反应的过渡态却只涉及有 4 个电子,属于 4n 电子体系。为回答这一问题,我们需要进一步引入 *Möbius* 芳香性的概念。也就是说,需要先讨论 *Möbius* 体系以及 *Hückel* 体系,并讨论在这两种不同的体系中,在什么条件下才是芳香性的。

1964 年前后,*Heilbronner* 指出,如果让一个直链的共轭多烯一端固定,而使另一端旋转 180°,然后使两端连接起来形成一个环。如此形成的体系有一个特征,即 π 体系一端的正相位的一瓣与另一端负相位的一瓣重叠。这样的环状体系称之为 *Möbius* 多烯体系。*Möbius* 体系的名称是由 *Möbius* 带而得到的。

Möbius 是德国的数学家。*Möbius* 带可以想象为将一条狭长的纸带一端扭转 180°,然后将两端粘接起来形成的环来表示。我们知道,一般的曲面将空间分为内侧和外侧两部分。但 *Möbius* 带具有单侧性的特点,即具有一个连续面,既无内面也无外面,内面与外面连续相结合而形成一个具有一条边和一个面的拓扑图形。类似地,**Möbius 多烯**的 p 轨道能形成一个单一的连续环,代替正常环状 π 体系的两个分离的环[6]。



Möbius 带

Möbius 体系

Hückel 体系

可以设想,把一个环状多烯扭转 2,3,4…次。Heibronner 指出,大环多烯,例如[20]轮烯,不仅能以连续平行的 π 轨道相互重叠的平面共轭体系存在,而且也可能以 π 轨道扭曲而形成 Möbius 带的构象存在。1982 年,Walbe 等人成功地合成了分子 Möbius 带[7]。

在环状分子和环状过渡态中,如果经零或偶数次扭转,或者相邻原子轨道之间没有符号改变和经过偶数次符号改变的体系称为 Hückel 体系;而把经 1,3,5…奇数次扭转,或者相邻原子轨道之间经过奇数次符号改变的体系变化,称为 Möbius 体系。在周环反应中,可能存在 Hückel 或 Möbius 过渡态。根据分子轨道理论预测,在 Hückel 体系中,当过渡态涉及 $4n+2$ 个 π 电子时,是芳香性的过渡态,这样的过渡态是稳定的,反应容易发生,即为允许的反应;而当过渡态涉及 $4n$ 个 π 电子时,是反芳香性的过渡态,这样的过渡态不稳定,反应难以发生,是

禁阻的反应。与之相反，在 Möbius 体系中，当过渡态涉及 $4n$ 个 π 电子时，是芳香性的过渡态，这样的过渡态是稳定的，反应容易发生，即为允许的反应；而当过渡态涉及 $4n+2$ 个 π 电子时，是反芳香性的过渡态，这样的过渡态不稳定，反应难以发生，是禁阻的反应。这就是所谓的 Evans 规律。如果是光照的反应，是通过反芳香性过渡态的激发态进行，反应的选择性与加热条件下的正好相反。这就是芳香过渡态理论，也叫 **Dewar-Zimmermann 规则**或称 Hückel-Möbius 方法，结果见表 5－2。

表 5－2　芳香过渡态理论在周环反应中的应用(Dewar-Zimmermann 规则)

基态(热反应)

体系	过渡态轨道符号反转次数	涉及电子数	
		$4n$	$4n+2$
Hückel	零或偶	反芳香性	芳香性
Möbius	奇	芳香性	反芳香性

激发态(光反应)

体系	过渡态轨道符号反转次数	涉及电子数	
		$4n$	$4n+2$
Hückel	零或偶	芳香性	反芳香性
Möbius	奇	反芳香性	芳香性

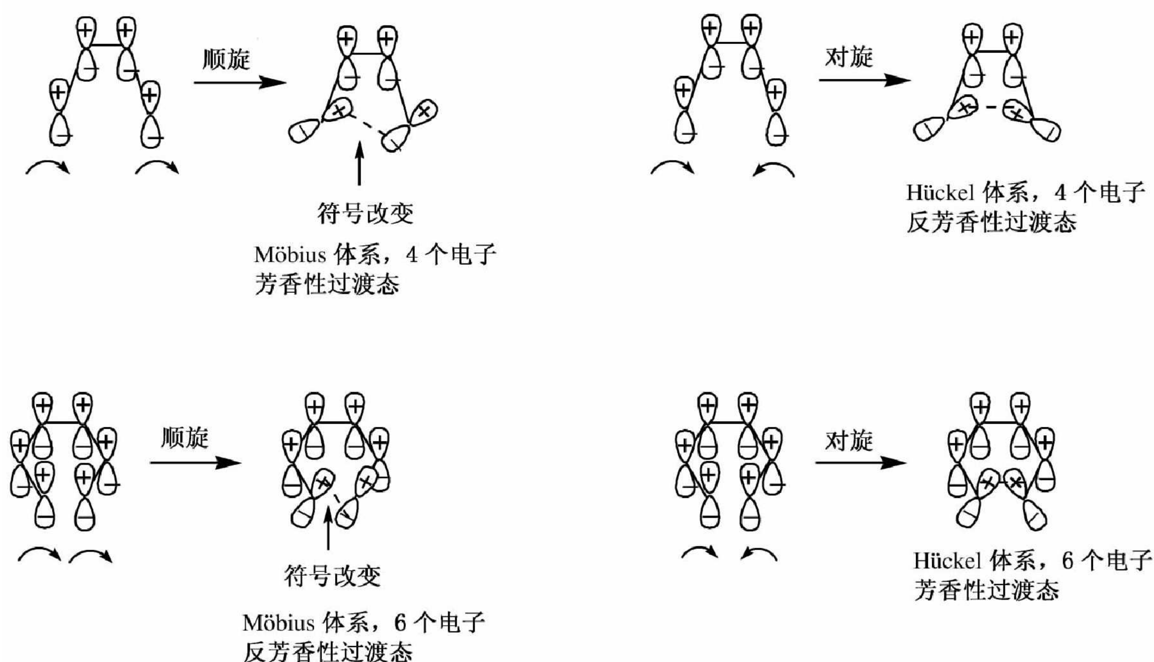
在应用芳香过渡态理论时，我们可以选取任何一个分子轨道来判别，所得的结果完全一致。一般选取相位符号改变最少的轨道(通常就是能级最低的轨道)进行分析。一般步骤如下：

1) 绘制用 p 或 s 轨道的重叠所表示的环状过渡态，将参与的轨道标上(＋)及(－)相对相位符号，并使相邻的两个轨道的符号改变次数最小。

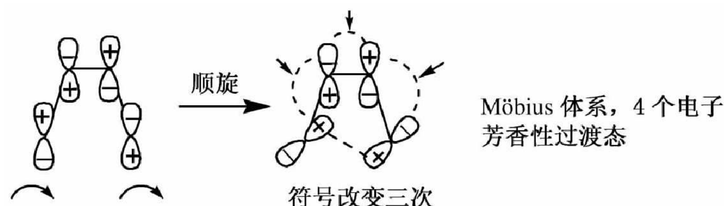
2) 计算在环状周环排列中轨道相位符号改变的次数以及所涉及的电子数。注意对于单一的 p 轨道，跨越 p 轨道的两瓣的符号改变不应予以计算。

3) 将过渡态分为 Hückel(零或偶数次符号反转)以及 Möbius 体系(奇数次符号反转)。根据电子数目决定过渡态是芳香性的或反芳香性的。如果是芳香性的，则反应是热允许的，如果是反芳香性的，则是光照允许的反应。

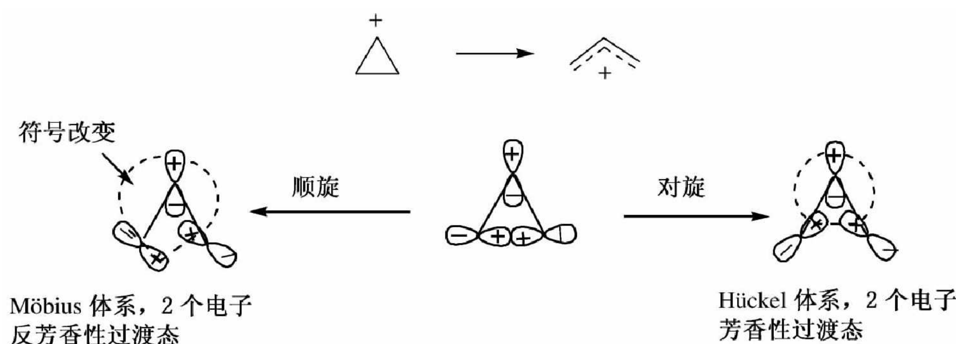
仍以丁二烯电环化为例，当按顺旋方式关环时，分子轨道符号的改变次数对于 ψ_1 和 ψ_2 均为一次，而对于 ψ_3 和 ψ_4 均为三次，都是奇数次，因此属于 Möbius 体系，反应涉及四个 π 电子，故反应经历的是具有芳香性的过渡态，反应是允许的。当按对旋方式进行关环时，分子轨道符号的改变次数对于 ψ_1 为零次，对 ψ_2 和 ψ_3 均为两次，对于 ψ_4 为四次，都是偶数次，因此属于 Hückel 体系，反应涉及四个 π 电子，故反应经历的过渡态是反芳香性的，反应是禁阻的。再看己三烯体系，可以看出对旋时的轨道符号改变次数为零或偶数次，归于 Hückel 体系，涉及六个 π 电子，故反应经历的过渡态是芳香性的，因而是允许的；反之，当按顺旋方式关环时属于 Möbius 体系，涉及六个 π 电子，故反应经历的过渡态是反芳香性的，因而是禁阻的。



在应用这一规则时，可选取任何一个分子轨道来判别。如对丁二烯的关环反应，选取 ψ_4，结论与前面选取 ψ_1 完全一样。



再如环丙基正离子的开环，这也是一个电环化反应。若为顺旋开环，过渡态为 Möbius 类型，若为对旋开环，过渡态则为 Hückel 类型。因为该反应涉及两个电子，所以按对旋方式开环。

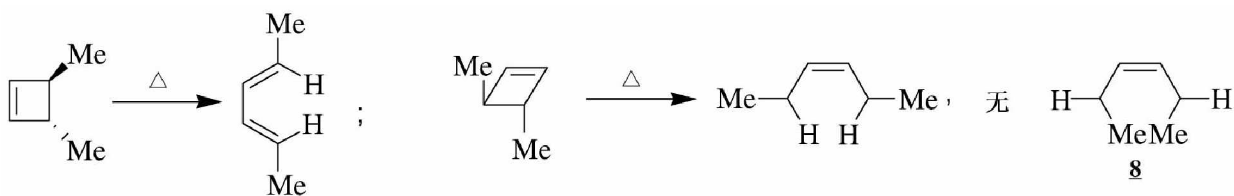


可以看出，芳香过渡态理论的突出优点是判别时不依赖于多烯分子轨道的对称守恒，不需要反应体系中反应物及产物的 HOMO 和 LUMO 知识，方法甚为简单，只需要选择能量较低、轨道之间符号改变最少的一个分子轨道，看它在形成的环状过渡态中轨道之间相位符号改变的次数，决定该过渡态是 Hückel 类型还是 Möbius 类型，然后根据涉及的电子数是满足 $4n+2$ 还是 $4n$，判断过渡态是芳香性的还是反芳香性的，据此判别反应是允许的还是禁阻的。前线轨道理论、能级相关理论和芳香过渡态理论的分析都着眼于周环反应中的能量改变，但对支配

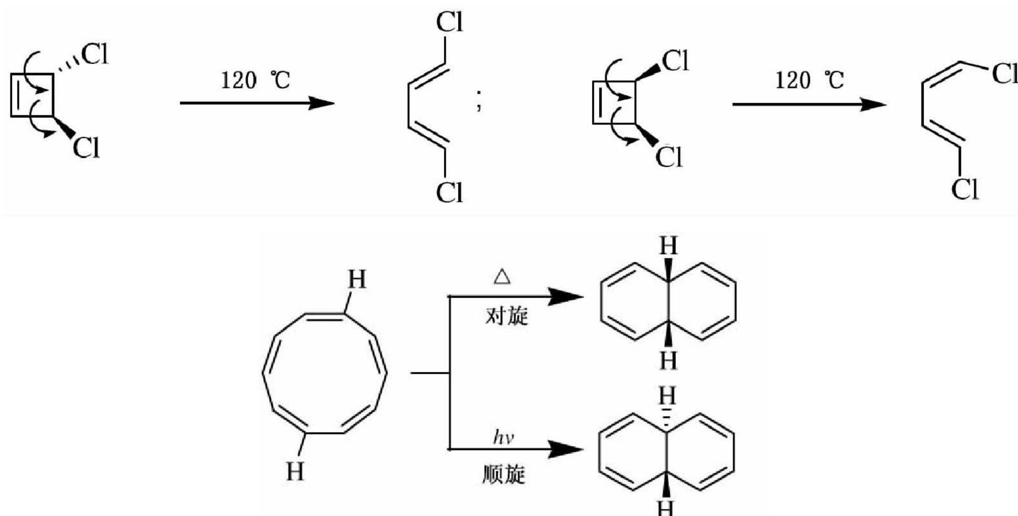
能量改变的根源的解释是不同的。前面两种方法都把分子轨道对称性作为能量改变的关键，而后一种方法则认为在过渡态中是否形成的是芳香性的环状过渡态才是决定能量变化的根源。这些理论从不同的角度出发进行分析，但在对周环反应的立体化学选择性上得到同样的结论，即立体化学的结果与参与反应的电子数目密切相关。他们都试图找出在周环反应中保持最大键合的因素，但在具体的分析过程中采用不同的方法，各有优点和不足。

需要指出的是，上述这些原理适用于按协同机理进行的反应，反应过程中只出现一个过渡态，对多步骤反应、涉及有中间体生成的反应则不适用。还需要指出的是，虽然上述规则能预测某一反应的可能性，但允许的反应不一定必然是只需最低活化能的途径。其他因素，如取代基，虽然不参与反应，在对反应进行是否允许的判别时可以忽略其存在，但对化学键的改变的影响有时比较显著，另外，当反应中心相互接近时，电子因素以及立体因素对轨道的重叠也会发生作用。因此，允许的反应不意味着是唯一的反应过程，可能还存在其他活化能更有利的途径。此外，所谓的"允许"无法预测活化能的数值大小，因此不能判断反应速率的快慢。当反应物处于激发态时，其复杂程度远大于基态时的反应，对激发态分子的了解也远比基态分子的少，预言的可靠性也要小得多。

大量的实验结果都证实了上述电环化反应规则。每个电环化反应无论顺旋还是对旋，各自都有两种方式，每两种选择的结果有时是相同的，有时是有区别的。如顺式-3，4-二甲基环丁烯受热顺旋开环，两种方式均给出(E,Z)-2，4-己二烯，而反式-3，4-二甲基环丁烯受热顺旋开环，两种方式分别给出(E,E)-2，4-己二烯和(Z,Z)-2，4-己二烯 **8**，但实际上得到的产物是前者，即两种运动方式中有一种为主。立体效应和产物的稳定性对电环化产物的组成有显著的影响。产物 **8** 没有形成，显然就是因为较大的立体位阻效应所致，这是一条在电环化反应中常见的规律。

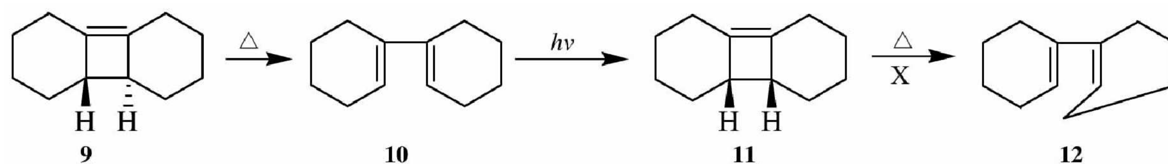


下面再列举若干电环化或开环反应的例子。

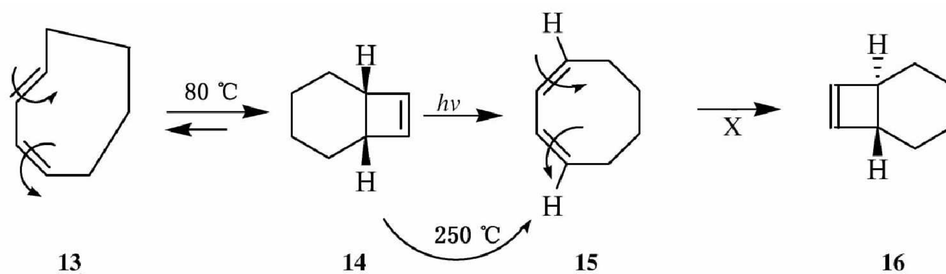




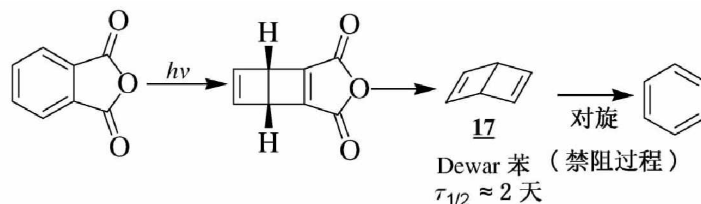
化合物 9 加热导致顺旋开环形成 10，10 在光照条件下按对旋方式闭环形成 9 的立体异构体 11。但 11 加热不再发生开环反应，因为反应的结果将产生一个张力很大的反式环己烯结构 12。



化合物 14 受热难以得到开环产物，因为立体化学的选择性将导致顺旋开环产生(E,Z)-1,3-环辛二烯 13，13 是一个张力很大的化合物。从其他途径制备得到的 13 受热，很容易异构化为 14，14 比较稳定，只有加热到 250 ℃时才慢慢地转变为开环产物 15，但经历的不是周环反应，而是一个双自由基历程。14 在光照条件下可得到 15。15 非常稳定，不能转化为 14 的立体异构体 16。[8]

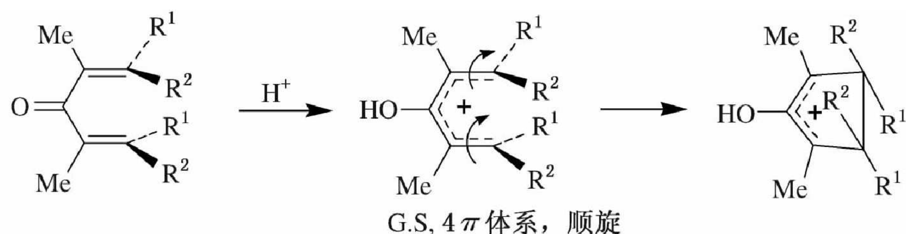


Dewar 苯 17 可从邻苯二甲酸出发通过光化学反应产生，因其具有两个环丁烯的结构，所以它的热力学稳定性比苯弱得多。但实际上 17 转变为 Kekule 苯的热反应在室温时的半衰期约为两天。究其原因，这与电环化反应的立体选择性要求有关。17 转变为苯时，需要经历对旋开环，但这一过程是对称性禁阻的，而对称性允许的顺旋开环将产生不能存在的(E,Z,Z)-1,3,5-环己三烯。所以，Dewar 苯转变为苯的过程可能是光激发的反应，或者是环丁烯开环生成双自由基，再结合形成苯。

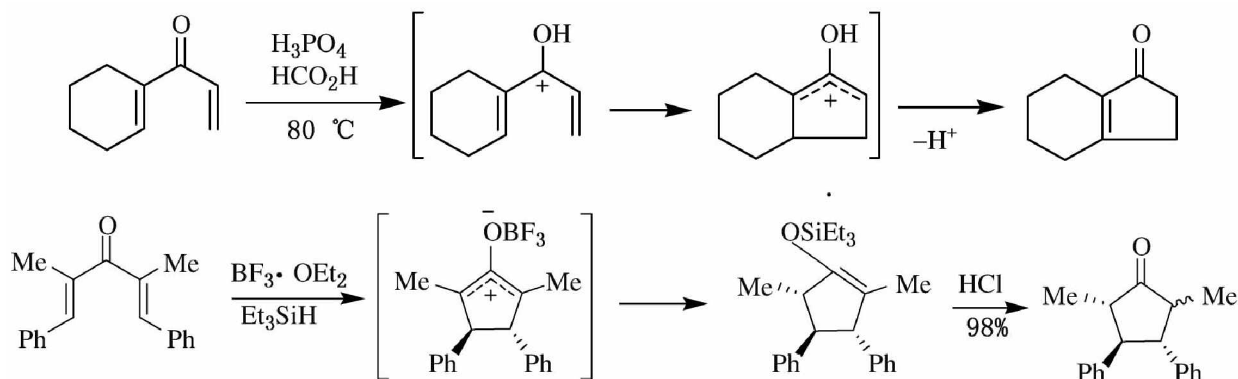


俘精酸酐类光致变色体系利用的也是电环化反应及其逆过程[9]。

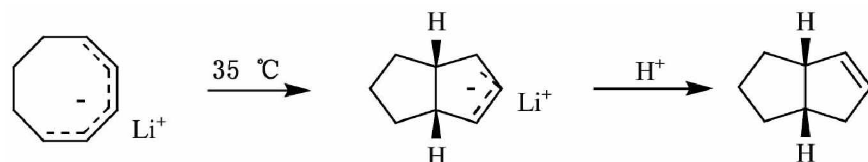
电环化反应并不局限于中性的多烯。一些带有电荷的体系同样遵守上述电环化反应的选择规律。例如，戊二烯基阳离子环化为环戊基阳离子，为合成五元环化合物提供了一个途径。



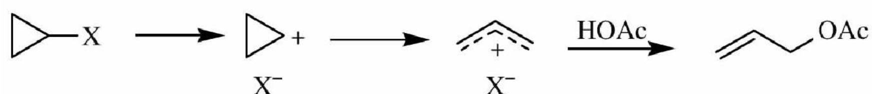
二乙烯酮的 **Nazarov 环化**是此类反应之一的一个典型代表[10,11]。二乙烯基酮羰基上氧原子质子化或与 Lewis 酸配位，产生一个戊二烯基阳离子。该阳离子发生电环化形成一个环戊烷内的烯丙基正离子，该烯丙基正离子能够失去质子或被亲核试剂所捕获。失去质子得到热力学更稳定的烯烃，随后的酮-烯醇互变异构产生典型的 Nazarov 产物，即一个环戊烯酮。Nazarov 环化是一个四电子的环化，在加热条件下是一个顺旋关环过程。



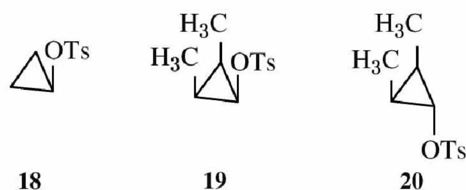
戊二烯负离子涉及六个 π 电子，反应时将按对旋方式进行。例如，环辛二烯锂在 35 ℃进行环化，符合电环化的选择规则。不过，在一般条件下，戊二烯负离子本身并不十分倾向于这种电环化作用。



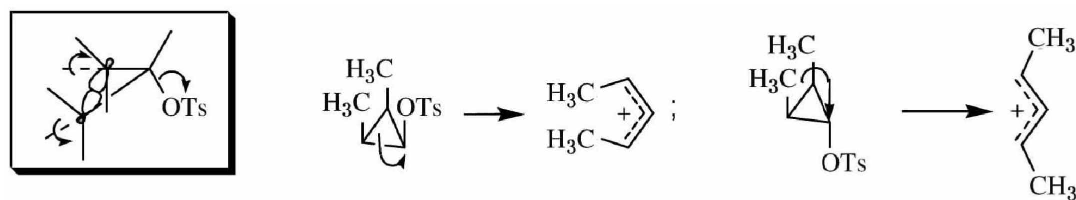
最后，我们再来看环丙基衍生物的溶剂解反应。卤代环丙烷和对甲苯磺酸环丙酯对溶剂解反应非常不活泼。在乙酸中加热进行溶剂解反应，得到乙酸烯丙酯而不是乙酸环丙酯。这可能与环中键角受到较大的限制有关。也有人认为首先在决速步骤中生成环丙基碳正离子，随后开环转变为烯丙基正离子，但实验结果不支持该机理[12]。



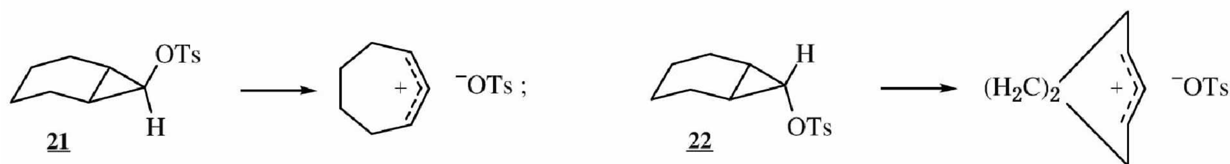
对以下三个对甲苯磺酸环丙酯**18**～**20** 的乙酸解反应速率的研究，有助于我们了解这类反应的机理。



18,**19** 和**20** 的反应速率之比为 1∶4∶4100。如果有环丙基碳正离子的生成,则 **19** 应比 **20** 快,因为 **19** 中存在有两个顺式甲基,与离去基团 OTs 的相互重叠作用较 **20** 大得多,这样的作用应当有利于 OTs 的离去。对相对速率研究的结果表明,溶剂解反应中并未涉及游离的环丙基碳正离子。一个合理的解释是,电离与开环作用是协同发生的,环丙烷打开 C-Cσ 键的同时,电子流从 C-OTs 键的背后进攻,类似于一个 S_N2 反应过程。电离时与离去基处于反式的电子与将形成的 p 轨道发生最大的相互作用。开环涉及两个电子,按对旋方式开环是允许的反应。**19** 反应的结果所经历的过渡态中,两个甲基彼此靠近,在能量上十分不利。而 **20** 则在生成的过渡态中,两个甲基彼此分开远离,在能量上处于十分有利的地位,因此较 **19** 快得多[13]。

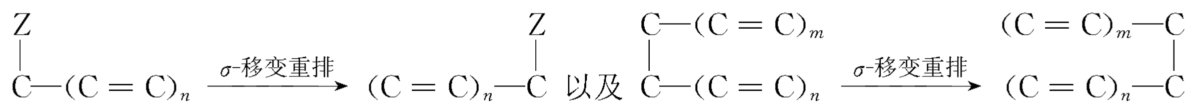


下面两个化合物也给出截然不同的反应速率。在 100 ℃进行乙酸解时,内型化合物 **21** 比外型化合物 **22** 快 11 000 倍,因为前者经历的是顺式环庚烯正离子,而后者则经历一个能量上十分不利的反式环庚烯正离子。

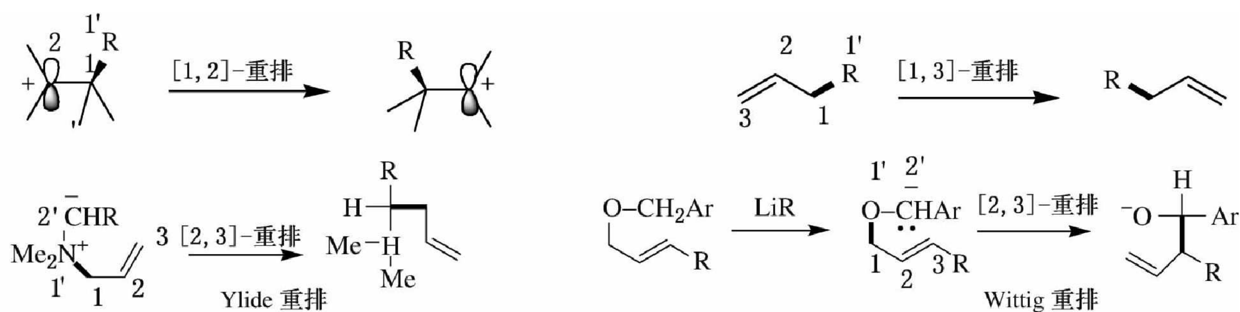


5.3　σ-迁移反应

分子内 **σ-迁移重排**(sigmatropic rearrangement)是一个常见的反应,它指的是在与一个或多个 π 键相连的体系中,一端的 σ 键移位到另一端,同时协同地发生 π 键的移位。σ-迁移重排也叫 σ-移变重排反应。



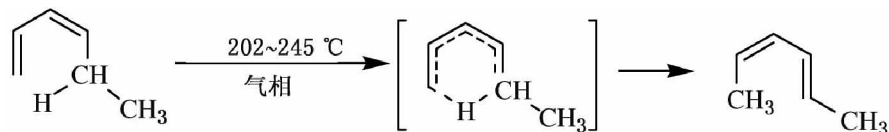
按照 Woodward-Hoffmann 的命名方法,将 σ 键两端依次从 1、1′依次标号,通常用[i,j]来标记 σ-迁移的次序,其中 i、j 分别指出 σ 键从原来所在的 1、1′位置迁移到 i、j 位置,π 键则同时移位。例如



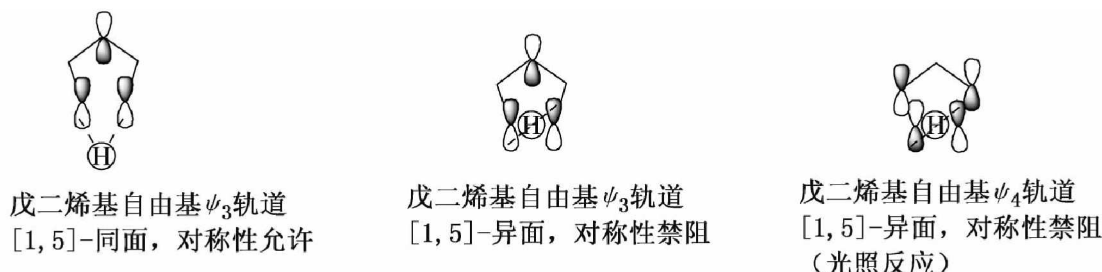
上式中粗线表示的是迁移的 σ 键。σ 键迁移重排反应不一定生成环状化合物，但经历的也是一个环状过渡态，因此也是周环反应的一种。在 σ-移变过程中，迁移基团保持在共轭体系的同一面，称为同面过程，而在迁移过程中，迁移基团迁移到共轭体系的另一面，称为异面过程。反应能否发生也可以从分子轨道的对称性加以分析。但值得注意的是，无论是同面还是异面过程，都不存在一个自始至终保持的对称元素，所以，用能量相关图进行分析就比较困难了。用前线轨道理论进行讨论，可以方便地得出正确的结论。

5.3.1 氢原子参与的[1,j]-迁移反应[2]

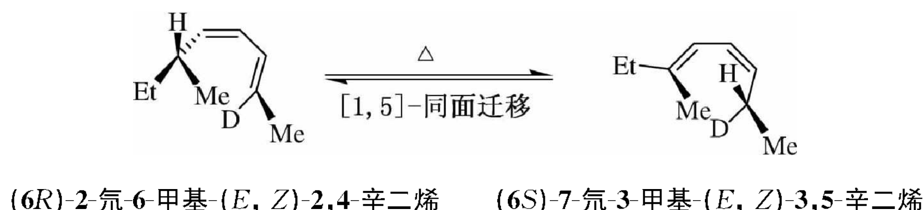
例如，1,3-己二烯在加热时转变为 2,4-己二烯，C(5)上的一个氢原子迁移到 C(1)上，π 键随之移位，这是一个氢原子参加的[1,5]-σ 迁移，简称为[1,5]-氢迁移。



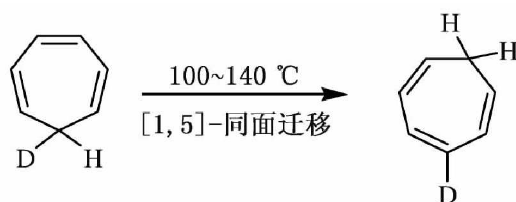
下面用前线轨道理论讨论氢原子参与的[1,j]-σ 迁移反应。可以假定 C-H 键断裂后生成一个氢原子和一个具有 j 个碳原子的自由基。对于[1,5]-氢迁移，该自由基就是戊二烯基自由基，其 HOMO 轨道是它的 ψ_3 轨道，即非键轨道。可以看出，戊二烯基自由基 ψ_3 轨道的两端的相位相同，同面迁移是对称性允许的，而异面过程则是对称禁阻的。因此，在热反应条件下，[1,5]-氢迁移是常见的反应。同样可以分析在光照条件下，[1,5]-氢迁移在 ψ_4 轨道上将按异面方式进行，不过由于立体化学原因这类反应并不易发生。



下面是两例同面的[1,5]-氢迁移。



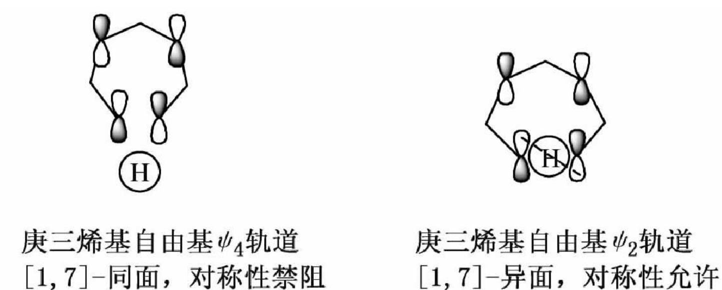
(6*R*)-2-氘-6-甲基-(*E*, *Z*)-2,4-辛二烯　　(6*S*)-7-氘-3-甲基-(*E*, *Z*)-3,5-辛二烯

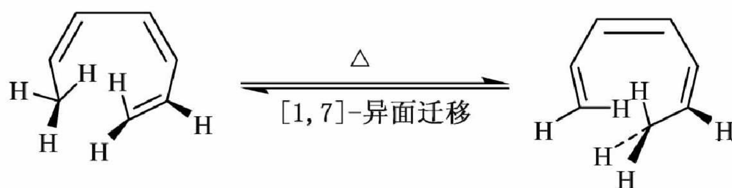


对于[1,3]-氢迁移,涉及烯丙基自由基,其 HOMO 轨道为 ψ_2 轨道,两端的相位相反,同面迁移是对称禁阻的,而异面过程则是对称性允许的(但立体化学非常不利)。

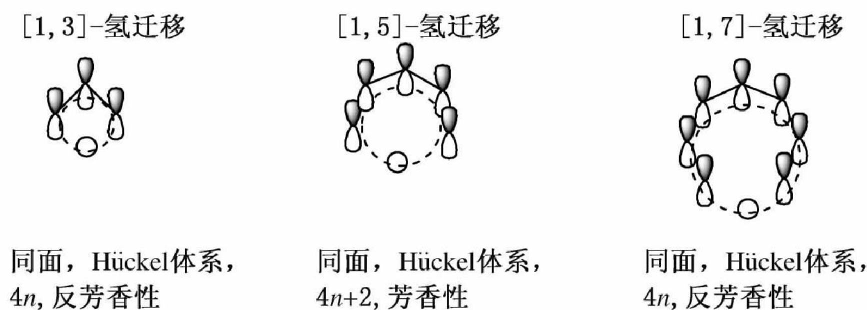


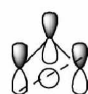
庚三烯基的 HOMO 轨道为 ψ_4 轨道,其对称性与烯丙基自由基的 HOMO 轨道(ψ_2)的相同,在热反应条件下同面迁移是对称禁阻的,而异面过程则是对称性允许的。此时,由于包括七个碳原子的体系能够采取螺旋形式,而使异面迁移较少受到几何上的立体化学限制。





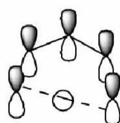
用芳香过渡态理论讨论氢的[1,j]-迁移反应,得出同样的结论。





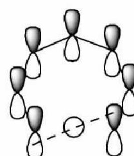
异面，Möbius体系，
4*n*, 芳香性

允许



异面，Möius体系，
4*n*+2, 反芳香性

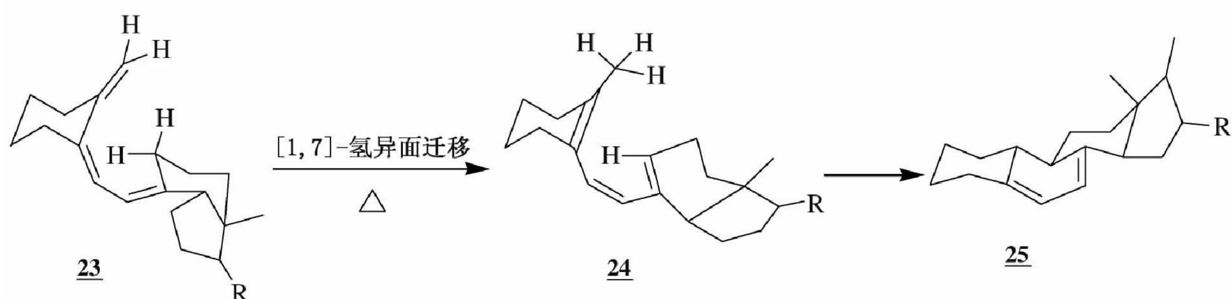
禁阻



异面，Möbius体系，
4*n*, 芳香性

允许

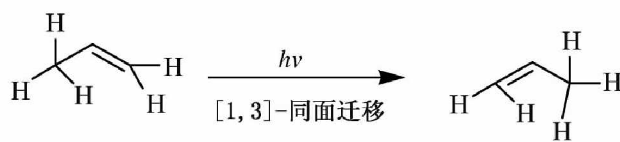
实践证明，[1,7]-氢迁移的异面过程是可以进行的。例如，维生素 D **23**(calciferol)可以在加热时通过[1,7]-氢异面迁移生成 precalciferol **24**，**24** 再进行电环化生成 pyrocalciferol **25**。[14]



因此，可以看到，同面过程对应于 Hückel 体系，在[1,*j*]氢迁移的情况下，当 1+*j* 符合 4*n*+2时，过渡态是芳香性的，属于热允许反应；当 1+*j* 符合 4*n* 时，过渡态呈反芳香性，是热禁阻反应。

异面过程，对应于 Möbius 体系，在[1, *j*]氢迁移的情况下，当 1+*j* 符合 4*n*+2 时，过渡态是反芳香性，属于热禁阻反应；而当 1+*j* 符合 4*n* 时，则是热允许反应。

但是，对于在光照条件下进行的氢迁移反应，则选择性规律与热反应条件下恰好相反。例如，[1,3]-氢迁移是按同面方式进行的。



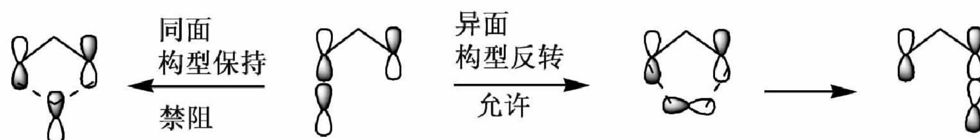
5.3.2 碳原子参与的[1,*j*]-迁移反应

与氢原子类似，碳原子也可以参与[1,*j*]-迁移。



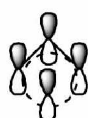
参加迁移的碳原子在迁移过程中有可能伴随构型保持或反转。[1,3]-同面迁移保留构型时，由于轨道对称性不符合而不能发生反应，但如果迁移基团在过渡态中旋转 90°时轨道二相

位的对称性匹配，从而得到迁移产物。迁移基团的构型前后发生反转。



用芳香过渡态理论也可以对[1,j]-碳迁移进行讨论，而且更方便。

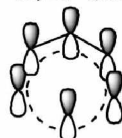
[1,3]-碳迁移



同面，构型保持，Hückel体系，$4n$，反芳香性

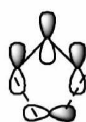
禁阻

[1,5]-碳迁移



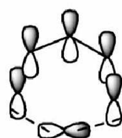
同面，构型保持，Hückel体系，$4n+2$，芳香性

允许



异面，构型反转，Möbius体系，$4n$，芳香性

允许



异面，构型反转，Möbius体系，$4n+2$，反芳香性

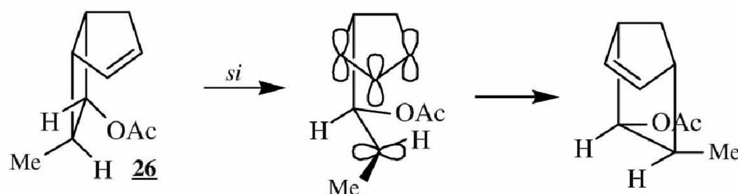
禁阻

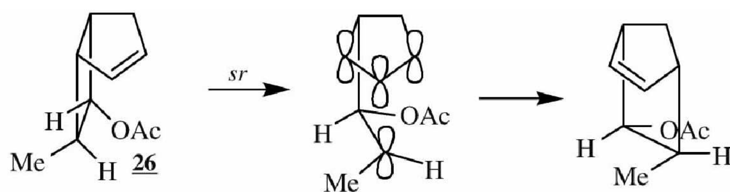
对于碳原子参加的[1,j]迁移，可总结如表 5－3。

表 5－3　碳原子参加的[1,j]-迁移选律（s：Suprafacial；a：Antarafacial；i：Inversion；r：Retention）

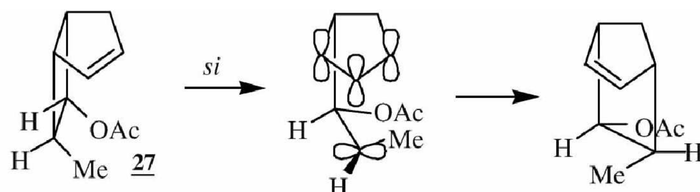
[1,j] $1+j$	同面 s	同面 s	异面 a	异面 a
	构型保持 r	构型反转 i	构型保持 r	构型反转 i
	s/r，Hückel 体系	s/i，Möbius 体系	a/r，Möbius 体系	a/i，Hückel 体系
$4n$	禁阻	允许	允许	禁阻
$4n+2$	允许	禁阻	禁阻	允许

Berson 等曾系统地研究了下列双环体系中的[1,3]-烷基迁移反应。对于 **26** 而言，si 迁移是允许的方式，比禁阻的 sr 方式快约 10 倍，尽管 sr 方式立体效应更加有利[15]。

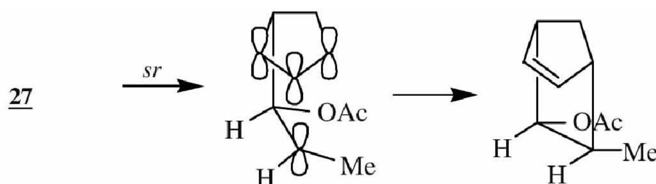




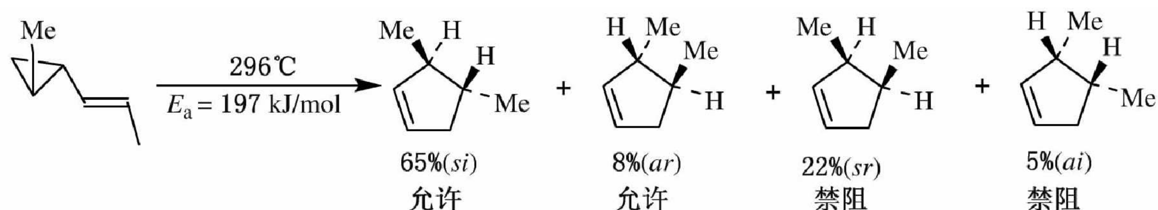
但是，在 **27** 中，虽然 *si* 迁移是允许的方式，但由于在过渡态中 Me 将与 OAc 基团形成很大的位阻，立体化学非常不利。



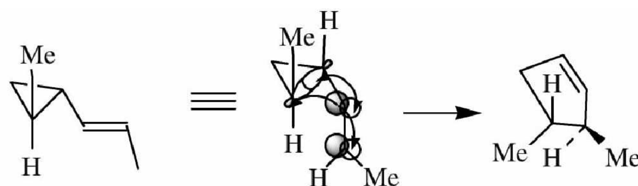
此时，虽然 *sr* 过程是对称性禁阻的，但立体化学更有利，因此也比 *si* 过程优先约 10 倍。



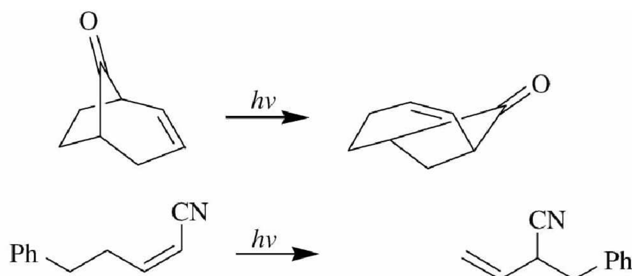
Baldwin 研究了(+)-(1S,2S)-反,反-2-甲基-1-丙烯基环丙烷的热解反应，产物中大部分为顺-1,4-庚二烯，其他为环戊烯衍生物，其分布如下式所示[16]。



可以看出，允许的过程比禁阻的过程优先。其中 *si* 过程可示例如下：



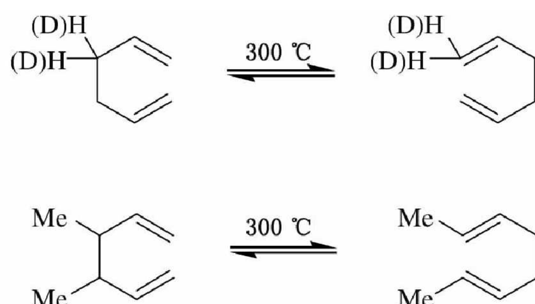
在光照条件下，[1,3]-烷基迁移可以按同面方式顺利地进行。



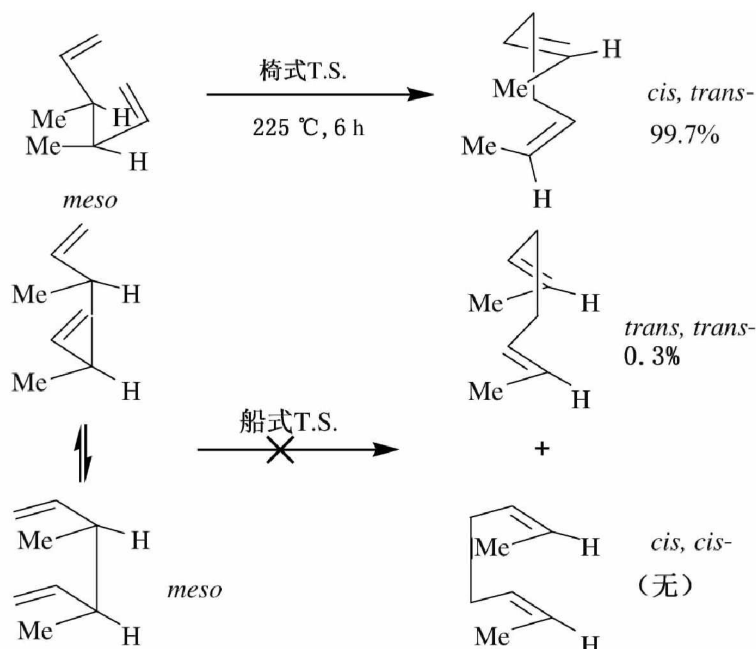
总之，σ 键迁移反应，涉及到氢原子的转移时，只需考虑同面或异面成键的问题。但涉及烷基碳的转移时，则既有面的问题，还有碳原子轨道（主要是 σ 键）的过渡态以原有的一瓣成键（retention）或以不成键的另一瓣去形成新键（inversion）的问题。

5.3.3 Cope 重排反应

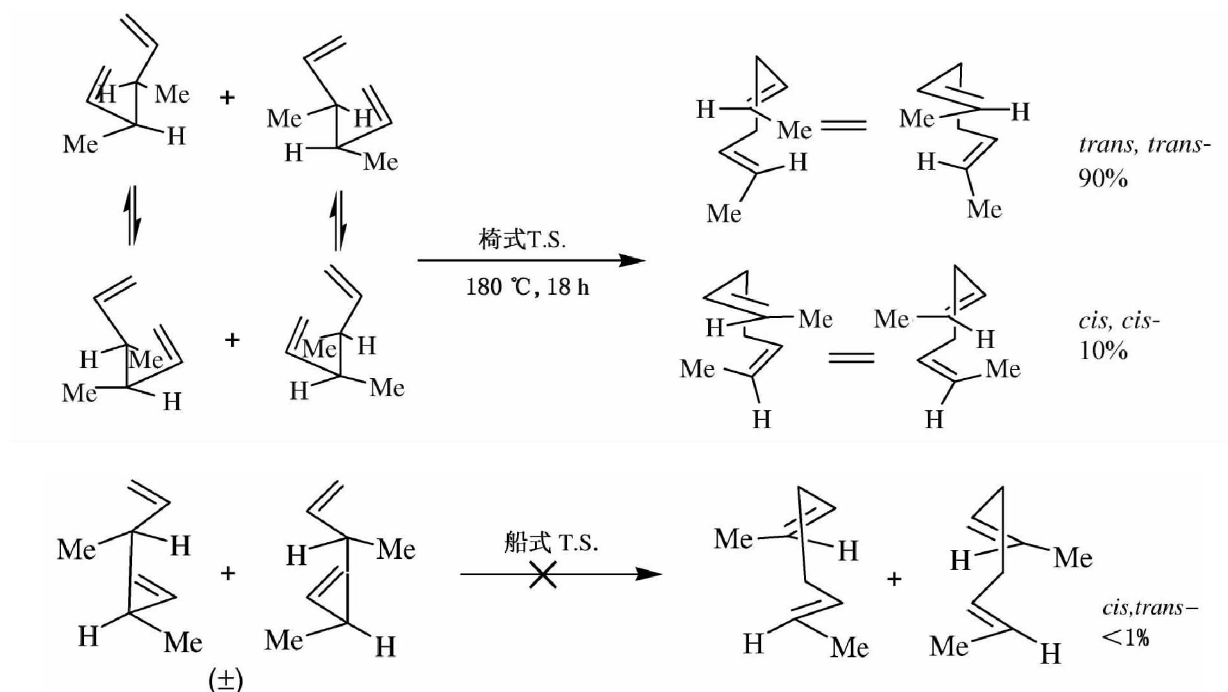
在各种 σ-迁移反应中，[3，3]-迁移最常见，在有机合成中的应用也最广泛。尤其是对于立体控制地形成 C—C 键，该反应具有特殊的作用。在反应过程中，形成一个新的 C—C 单键与一个新的 C—C 双键。著名的 Cope 重排、Claisen 重排等都属于[3，3]迁移。1，5-二烯在加热条件下发生[3，3]-重排导致异构化，称为 **Cope 重排**[17,18]，例如，



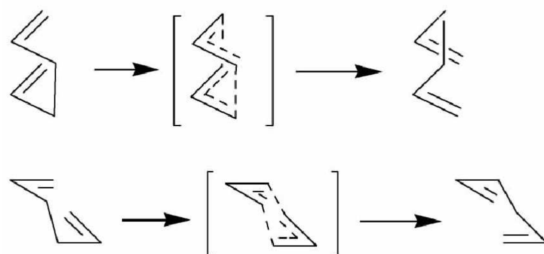
大量的实验事实表明，该反应是一个立体定向的协同反应，它一瓣经由一个椅式过渡态进行。例如，从两个 3，4-二甲基-1，5-己二烯分子异构体出发，分别得到不同的 2，6-辛二烯立体异构产物。内消旋的 3，4-二甲基-1，5-己二烯通过椅式过渡态，产生 99.7%的 *cis*，*trans*-2，6-辛二烯，而从船式过渡态产生的 *trans*，*trans*-2，6-辛二烯仅占 0.3%。



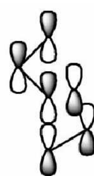
若从外消旋 3，4-二甲基-1，5-己二烯出发，则主要生成的是 *trans*，*trans*-2，6-辛二烯及少量的 *cis-cis* 产物，它们均是通过椅式过渡态进行的。而经由船式过渡态产生的 *cis*，*trans*-2，6-辛二烯仅占 1%。



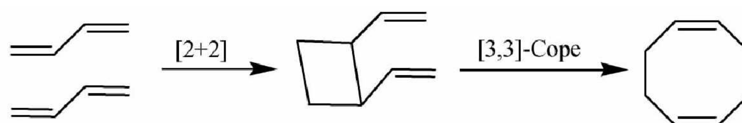
可以看出，由于椅式过渡态比船式的能量低，重排经由椅式所得到的各种几何形态产物，其比例符合构象异构体的比例。虽然一般经由椅式过渡态，但如果椅式构象受立体因素限制，也有可能是经由船式构象。



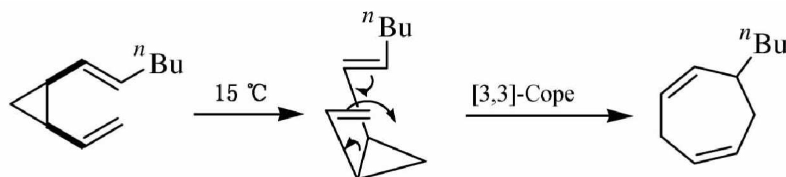
Cope 重排中形成的六元环状过渡态，可以看作是两个烯丙基相互作用的体系，两个烯丙基的轨道以同面-同面的方式接近，形成椅式构象过渡态。相邻轨道之间没有相位的改变，属于 Hückel 体系，涉及六个 π 电子，因此过渡态是芳香性的，这是一个热允许的反应。



Cope 重排是常遇见的一个反应。例如，1,3-丁二烯二聚得到 1,2-二乙烯基环丁烷，后者可发生 Cope 重排，得到 1,5-环辛二烯。

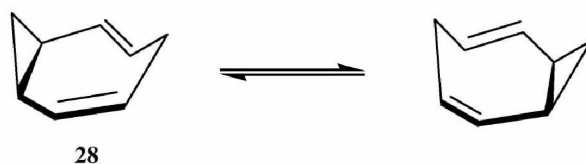


同样，顺式二乙烯基环丙烷极不稳定，经 Cope 重排形成 1，4-环庚二烯[19]。例如，二乙烯基环丙烷在 15℃时就发生重排。不像传统的[3，3]-σ 重排，该反应通过一个船式六元环过渡态进行，而椅式过渡态将得到张力大的 E，E-环庚二烯，能量要高许多。

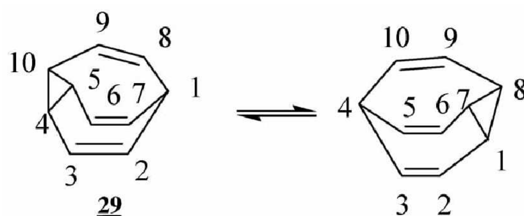


所断裂的键具有高度的张力，顺式关系使两个端点相互接近，而反式取代物则不可能形成椅式过渡态，需要 190 ℃的高温才能重排。在如此高的温度下可能首先使得反式异构化为顺式[20]。如果反应物的两个烯键也位于环中，重排更容易进行。例如 Doering 及 Roth 等发现，类萆 **28** 是一个非常稳定的分子，甚至可加热到 303 ℃而不分解。从结构上看反应物与 Cope 重排产物完全相同。在低温时，^{1}H NMR 显示有 4 个烯烃质子、2 个烯丙基质子及 4 个环丙基质子。当温度稍高时反应处于快速平衡之中，只出现 2 个烯烃质子，另 2 个烯烃质子与 2 个环丙基次甲基质子的信号合并，而 2 个环丙基亚甲基质子和 2 个烯丙基质子信号也合并了。这种转化常称为价键互变异构，指的是成键电子迅速重组的过程[21]。

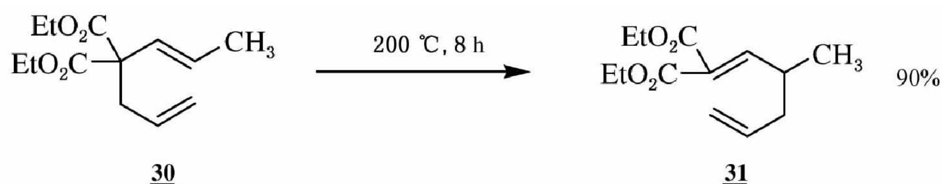
类萆的互变异构平衡速率在−50 ℃是 1 次/s，在 180 ℃时即非常快，达 10^3 次/s。人们把这类体系称之为**流变分子**(fluxional molecules)[22]



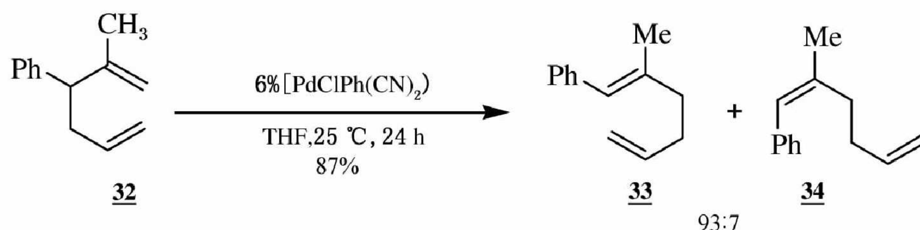
Doering 同时预测 **29**(命名为 bullvalene)那样的分子，通过 Cope 重排进行价键互变将导致所有的 CH 等价。在 **29** 中，环丙烷环可从[4.5.10]移到 [1.7.8]、[1.2.8]或[1.2.7]上，然后继续流变。可能的互变异构体数目为 10！/3，即 1209600 个。随后，Schröder 合成了**29**。−25 ℃时的^{1}H NMR 显示两组信号，比例为 6∶4，分别对应于烯烃质子和烯丙基质子，但在 100 ℃，^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 都只显示一个信号，表明分子处于快速的流变之中[23]。



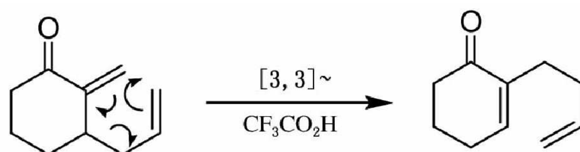
一般说来，Cope 重排是一个可逆的过程，平衡依赖于取代基类型与两个 1，5-二烯的相对张力。烯烃的热力学稳定性随取代基及共轭数目的增加而增加。因此平衡通常偏向于生成具有更多取代基与更多共轭的产物。例如，加热 1，5-二烯 **30** 得到新的 1，5-二烯 **31**，其两个羰基与重排得到的新烯烃的一个 π 键发生共轭。



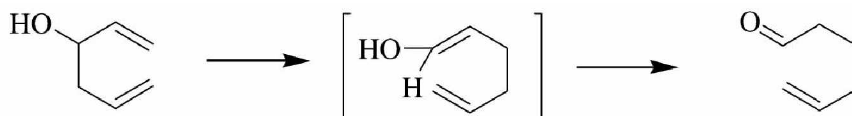
Cope 重排的一个缺点是通常需要高温。金属盐如 $PdCl_2$(Ⅱ)可以催化 Cope 重排反应[24]。例如,在[$PdCl_2Ph(CN)_2$]催化下,1,5-二烯 **32** 室温反应 24 h 就得到 1,5-二烯 **33** 与 **34**。单靠加热发生 Cope 重排则要求 177 ℃的高温,而且立体选择性差。



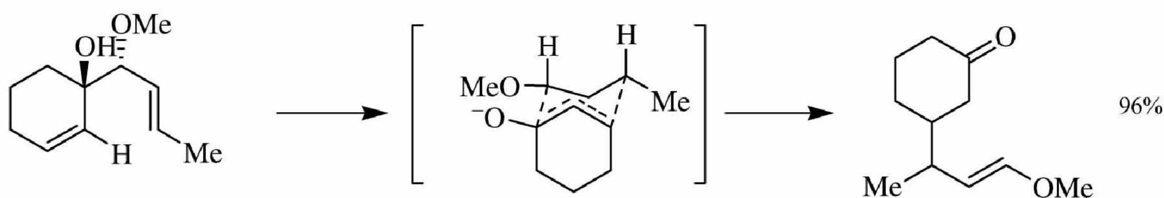
1-酰基及 2-酰基取代的 1,5-二烯可以在三氟乙酸存在下进行 Cope 重排,反应条件非常温和[25]。



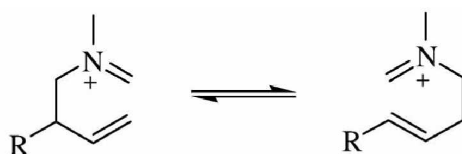
当 1,5-二烯的 C-(3)和/或 C-(4)位置被羟基或烷氧基取代时,[3,3]-σ 重排称为 oxy-Cope 重排。产物烯醇或烯醇醚能够很容易地转化为相应的醛或酮。尽管通常需要高温,但这一重排可以用来合成 δ,ε-不饱和羰基化合物及 1,6-二羰基化合物。



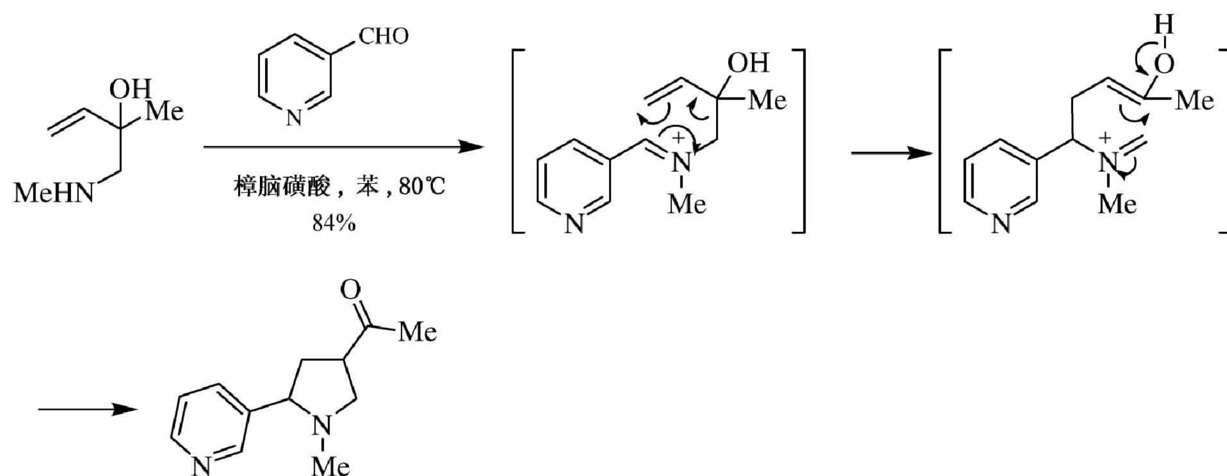
加入碱脱掉醇的质子,这种重排即**阴离子 oxy-Cope 重排**[26]。例如,醇与氢化钾作用得到烷氧基钾,它的基态比醇有更高的能量,室温或者稍微加热即可发生重排。阴离子 oxy-Cope 重排也是椅式过渡态优先。产物立体异构体的比率取决于过渡态取代基的取向[27]。



2-氮杂 1,5-二烯及相应的亚铵盐也能发生杂 Cope 重排[28,29]。这类重排反应条件温和,但由于其可逆性还不宜作为一种合成方法。

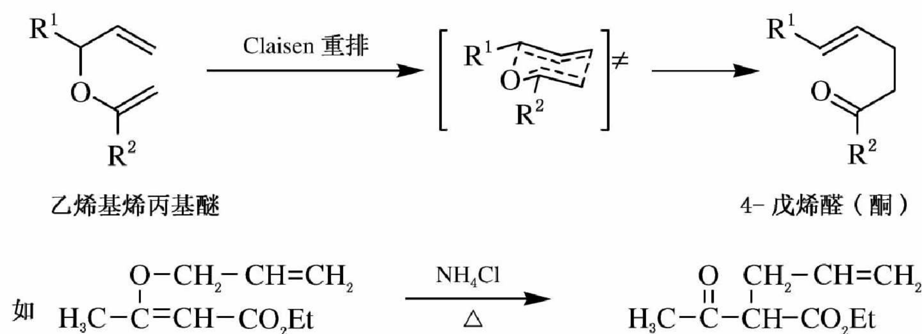


然而在丁烯链上带羟基的底物(R=OH),通过分子内 Mannich 反应俘获重排形成的亚铵离子,使反应倾向于正向进行。这一方法可用于合成取代的吡咯啉,例如

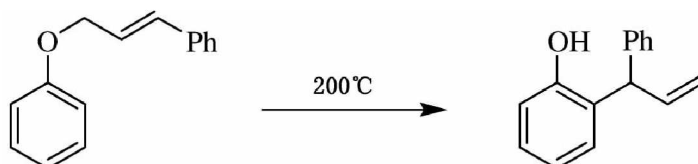


5.3.4 Claisen 重排反应

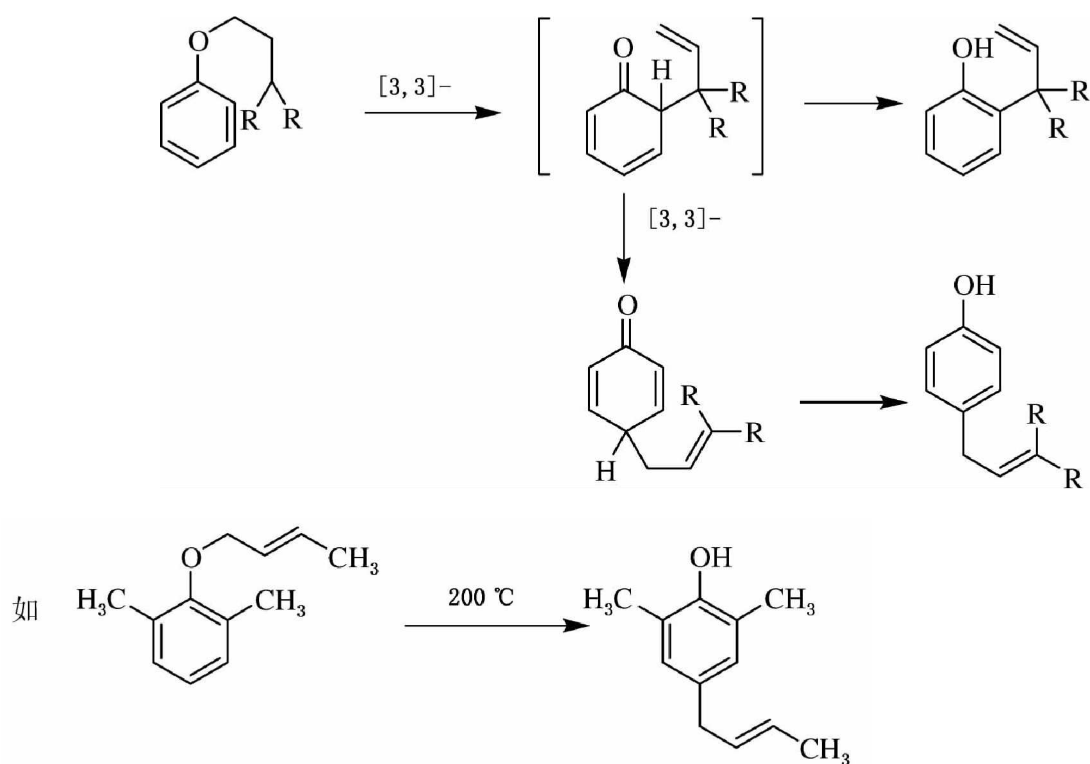
乙烯基烯丙基醚也可以发生[3,3]-σ 重排,称为 **Claisen 重排**[30]。该方法提供了一条从烯丙基醇立体选择性地合成 γ,δ-不饱和羰基化合物的路线。与 Cope 重排一样,反应通过一个环状六元环过渡态的协同历程进行。



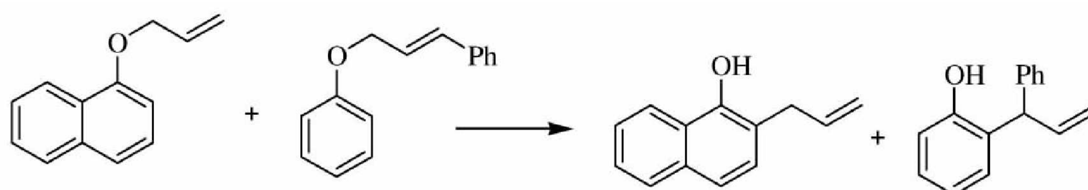
苯酚的烯丙基醚的重排是 Claisen 重排最重要的例子。



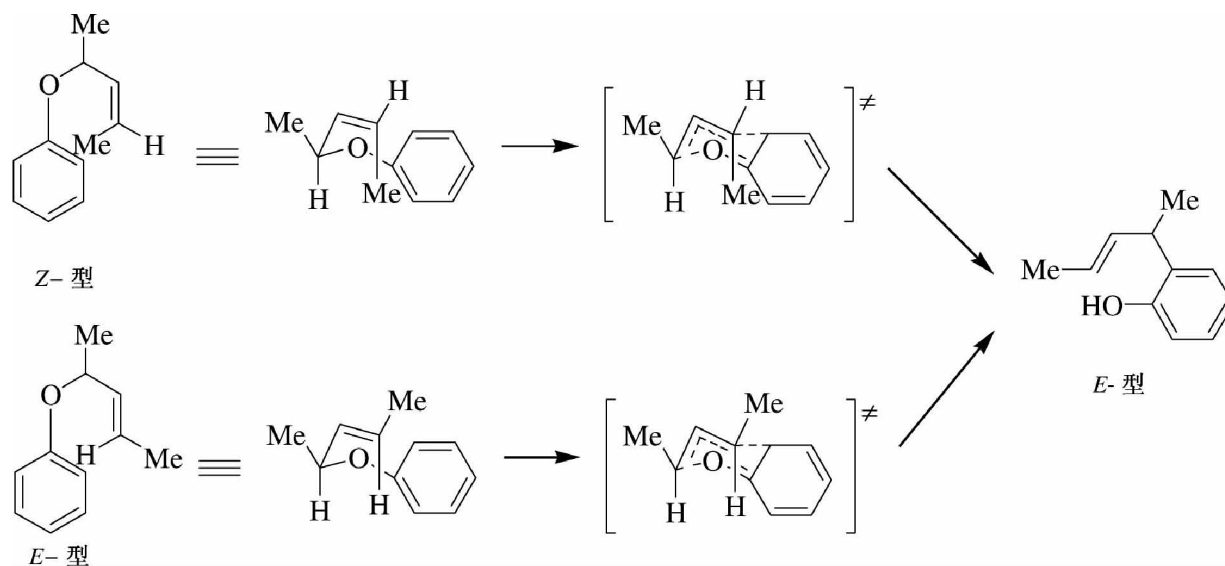
当烯丙基芳基醚的两个邻位未被取代基占满时,重排主要得到邻位产物。若两个邻位都被占据,那么烯丙基可以迁移到对位上。反应是分步进行的,烯丙基先通过 Claisen 重排迁移至邻位,尔后再经过一次[3,3]-σ 迁移(Cope 重排)到对位,然后经互变异构得到对位烯丙基酚。对位、邻位均被占满时不发生此类重排反应。



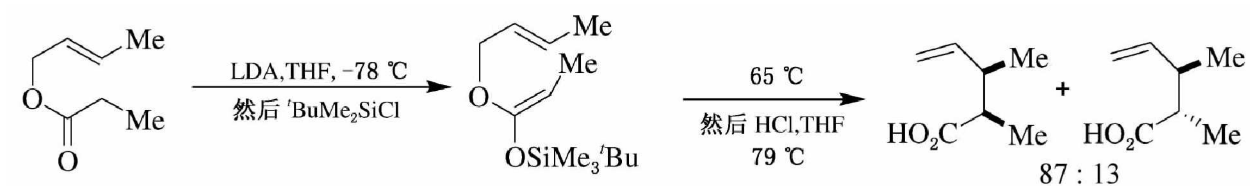
Claisen 重排是个协同反应，中间经过一个环状过渡态，所以芳环上取代基的电子效应对重排无影响。二烯酮中间体可用亲二烯体顺丁烯二酸酐进行 Diels-Alder 反应捕获。交叉实验证明这一重排是分子内反应而不是分子间反应。



取代的烯丙基芳基醚重排时，无论原来的烯丙基双键是 E-构型还是 Z-构型，重排后新形成的双键构型都是 E，这是因为重排反应所经过的六元环状过渡态具有稳定椅式构象。



在水溶液中或有催化剂存在的条件下，可能降低引发 Claisen 重排所需的温度。反应中所需要的烯丙基乙烯基醚体系可由许多方法产生，如通过原酸酯的 Johnson-Claisen 重排、醛胺缩醛的 Eschenmoser-Claisen 重排。硅基烯酮缩醛的重排称为 **Ireland-Claisen 重排**，可在低温下反应，硅基酯水解后得到 γ,δ-不饱和羧酸[31]，例如

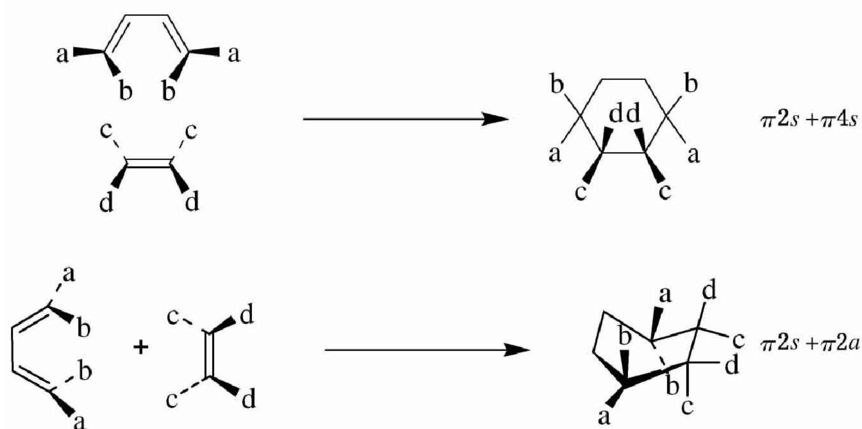


5.4 环加成反应

前面所讨论的电环化、σ-迁移等反应都是发生在同一分子内。**环加成反应**(cycloaddition reactions)指的是有两个 π-不饱和体系相互反应，两个 π 键形成两个 σ 键，得到环状化合物，称之为环加成。

环加成反应有很多种，人们根据需要将其分类。一种是按照参与环化反应的各个组分的原子数来分，如 Diels-Alder 反应(简称 D-A 反应)为[4+2]环加成反应[32]，烯烃的二聚为[2+2]环加成反应。还可以按照组分分子中参与环加成反应的 π 电子数来分，这样 D-A 反应为 $4\pi+2\pi$ 反应，而烯烃的二聚则为 $2\pi+2\pi$ 反应。1,3-偶极环加成反应中，1,3-偶极子将 4 个 π 电子分布在三个原子上，因此按照第一种分类称为[3+2]环加成反应，而按第二种分类则称为 $4\pi+2\pi$ 环加成反应，习惯上称为[3+2]环加成。

环加成反应中，两个相互反应的组分分子在靠近过程中，有两种方式。一是同面方式，另一种则是异面方式。以 D-A 反应为例：

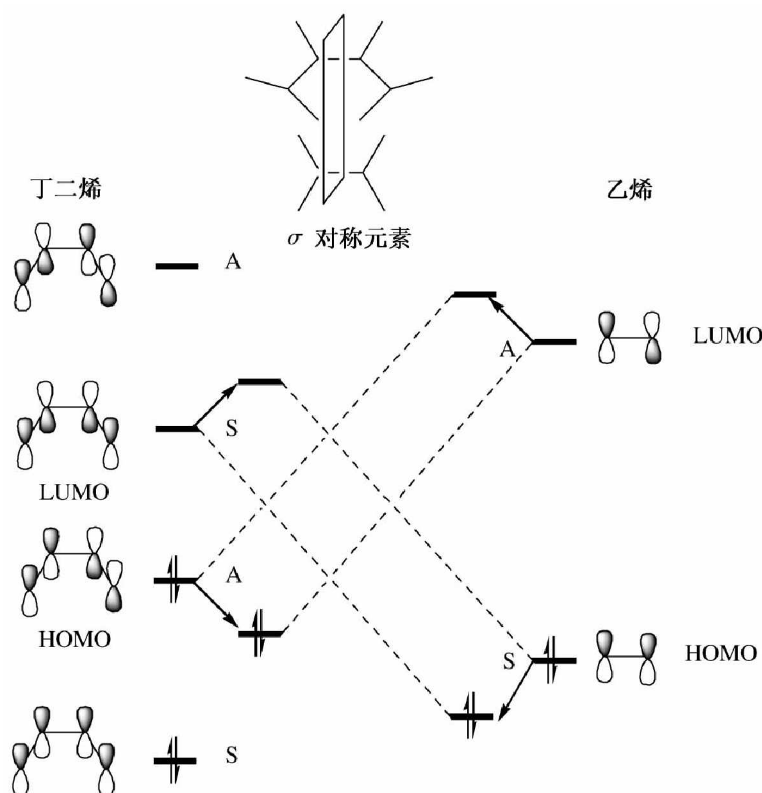


就加成的方式而言，$s+s$，$s+a$，$a+s$ 组合都有可能。通过分析产物取代基的 *cis-trans* 立体化学，可以了解到其参与的方式。在一般情况下，异面方式较为困难。但当某一组分可以得到合适的构型时，则异面的方式更为有利。此时热反应(基态)条件下，[2+2]有利而[4+2]不利。

5.4.1 环加成反应的选律

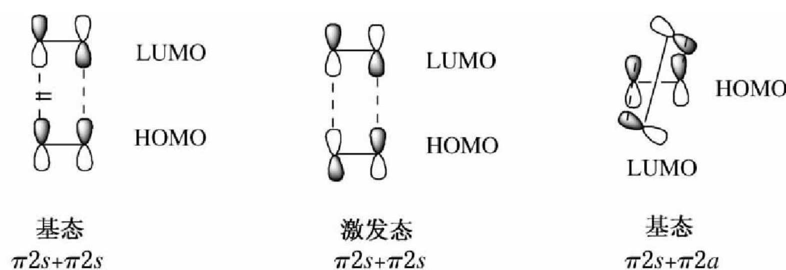
在环加成反应中，旧的 π 键断裂，同时生成新的 σ 键。1,3-共轭烯烃提供 4 个 π 电子，一般简称为二烯或**双烯**(diene)，而烯烃提供 2 个 π 电子，称为亲二烯或**亲双烯**(dienophile)。可以通过前线轨道的作用对反应的可能性进行分析。两个反应物中，一个反应物的 HOMO 轨道与另一个反应物的LUMO分子轨道对称性匹配，且能量接近，电子将从 HOMO 流向 LUMO 轨道。HOMO 相当于将要断裂的键，而 LUMO 相当于将要形成的新的化学键，相互有成键作用，是对称性允许的反应。反之，若 HOMO 与 LUMO 对称性不匹配或者能量相差过大，则两个轨道之间不能产生有效的重叠，反应难以发生，为禁阻的反应。

对于 D-A 反应，当两个组分均按同面方式靠近时($\pi 2s+\pi 4s$)，始终存在的一个对称元素是平分反应物分子轨道的对称面。二烯与亲二烯之间的前线轨道作用如下：



可以看出，D-A 反应中二烯的 HOMO(ψ_2)与亲二烯的 LUMO(ψ_2^*)对称性匹配，在基态(加热)时电子可以从二烯的 ψ_2 流向亲二烯的 ψ_2^*，同时二烯的 LUMO (ψ_3^*)与亲二烯的 HOMO(ψ_1)对称性匹配，电子也可以从亲二烯的 ψ_1 流向二烯的 ψ_3^*，这种协同反应是对称性允许的反应，形成两个 σ 键。

乙烯的二聚反应形成环丁烷，是最简单的环加成反应。从在基态时的分子轨道匹配情形可知，这种 $\pi 2s+\pi 2s$ 的协同的环加成反应是对称禁阻的。当用光引发后，反应分子之一受到激发，一个电子跃迁到 π^* 反键轨道，成为 HOMO。此时，对称性匹配，反应可以发生[33]。实验也证明，在光辐射下乙烯的二聚反应速率明显加快。而于 $\pi 2s+\pi 2a$ 环加成，以同面-异面结合，则对称性是允许的。但此时将产生严重的空间障碍和分子骨架的扭转，这种途径的过渡态活化能非常高而难以实现。

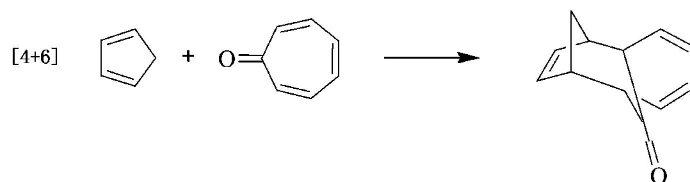


我们可以按涉及的 π 电子数[$m+n$]，对环加成反应的选择规律总结如表 5－4。

表 5－4 [$m+n$]环加成的选律(基态)

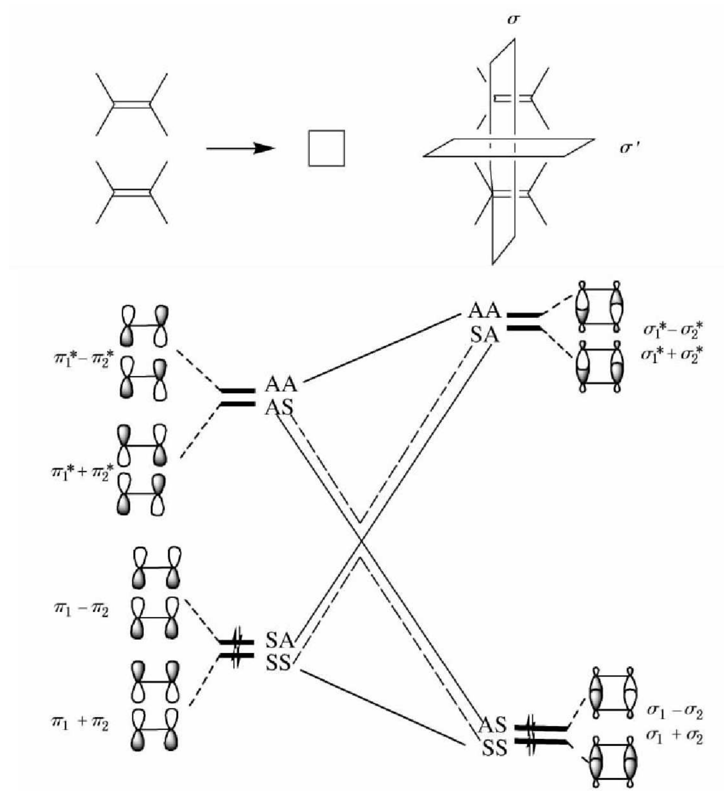
$m+n$	异面/异面 a/a	同面/异面 s/a	同面/同面 s/s
$4n$	禁阻	允许	禁阻
$4n+2$	允许	禁阻	允许

对于同面-同面反应，π 电子数满足 $4n$ 为热禁阻的，而 π 电子数满足 $4n+2$ 为热允许的反应。下列反应中涉及 10 个 π 电子，满足 $4n+2$ ($n=2$)，可以在热反应条件下进行。



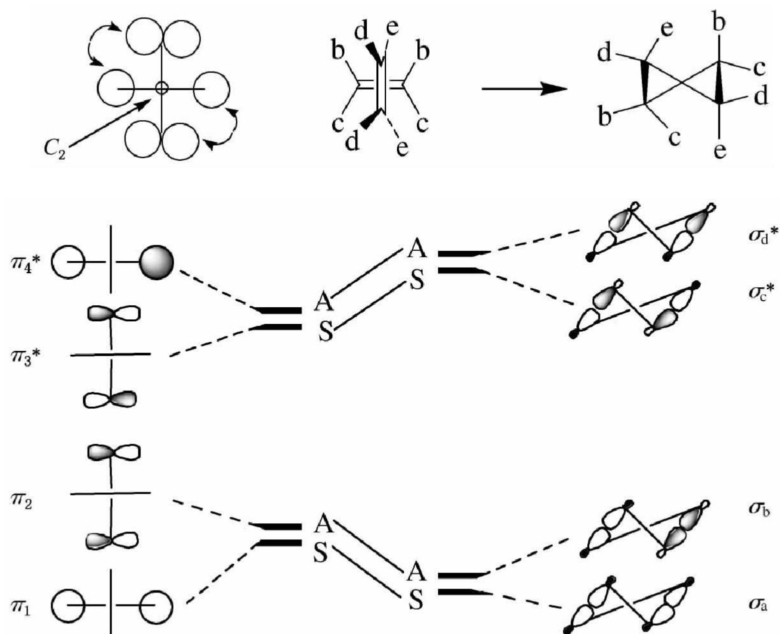
从分子的轨道相关图也可以得出同样的结论。

对于 $\pi2s+\pi2s$(基态)环加成，轨道对称性按两个对称面进行分类，轨道相关图如下。

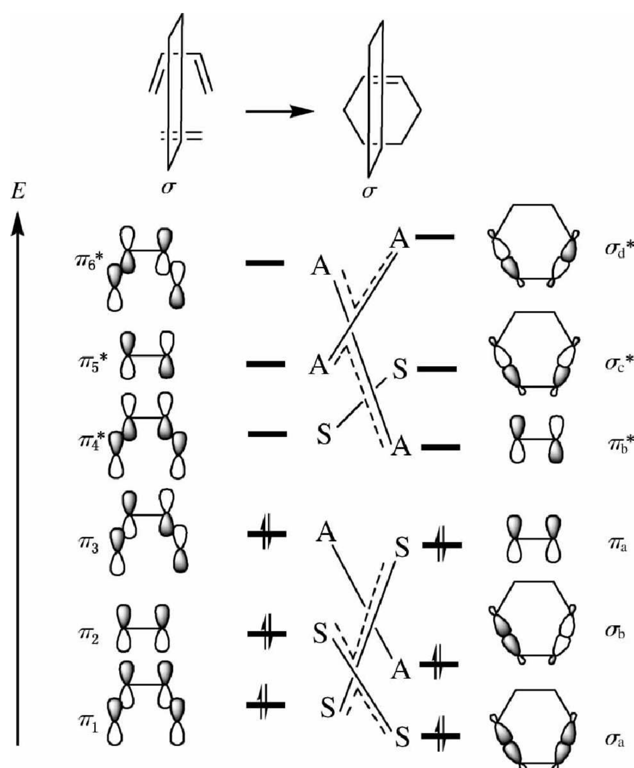


当相互反应的分子相距很远时，$\pi_1+\pi_2$ 与 $\pi_1-\pi_2$ 是简并的；但当相互靠近时，$\pi_1+\pi_2$ 将比 $\pi_1-\pi_2$ 的能量稍低。从上图可以看出，反应物的成键轨道与产物的反键轨道相关联。这就意味着，在正、逆方向上，存在很大的对称性势垒，在基态是禁阻的。

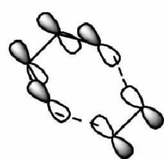
而对于 $\pi 2s+\pi 2a$ 环加成，轨道对称性按 C_2 对称面进行分类，轨道相关图如下。可以看出在基态是对称性允许的反应。



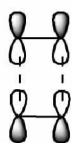
在[4+2]环加成反应中，反应物（丁二烯和乙烯）的每一个成键轨道只和产物（环己烯）的成键轨道相关联，没有穿过成键和反键能级间隔的关联线，活化能低。因此，属于对称允许的反应。



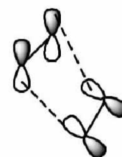
同样还可以运用芳香过渡态理论进行分析，结论也与前述方法得出的完全一致。例如，同面-同面方式 D-A 反应中，没有轨道符号的改变，属于 Hückel 体系，由于涉及 6π 电子，经历芳香性过渡态，反应是允许的。



同面－同面，Hückel 体系
6π电子，芳香性，允许



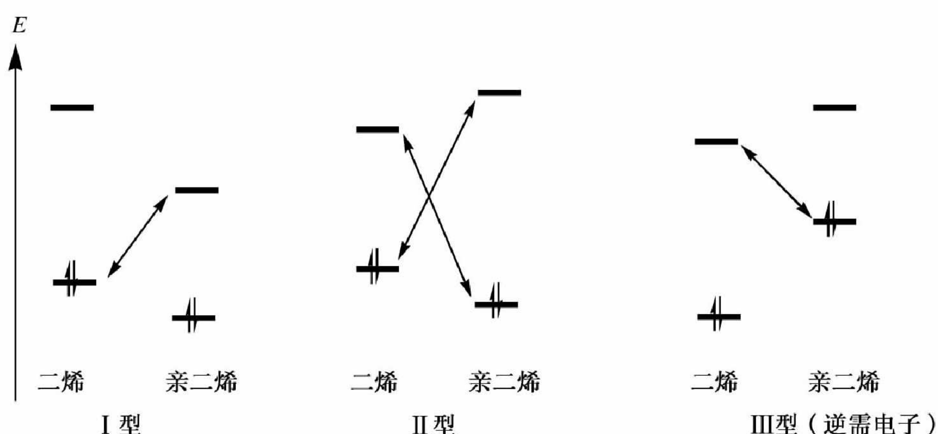
同面－同面，Hückel 体系
4π电子，反芳香性，禁止



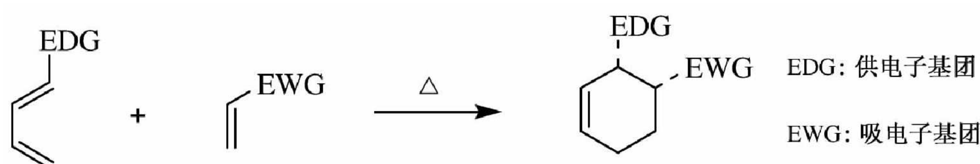
同面－异面，Möbius 体系
4π电子，芳香性，允许

5.4.2 环加成反应的电子需求

在 D-A 反应中，双烯或亲双烯上的取代基对反应的活性有很大的影响。D-A 反应可分为三类[34]。通常的 Diels-Alder 反应为Ⅰ型，涉及一个富电子的二烯体和一个缺电子的亲二烯体，这种情况下主要的相互作用在二烯的 HOMO 轨道和亲二烯体的 LUMO 轨道间发生。前线轨道间能量差别越小，轨道越容易相互作用，反应也越容易发生。如果二烯的 HOMO 与亲二烯 LUMO 的作用，以及二烯的 LUMO 与亲二烯 HOMO 的作用都对反应产生影响，则为Ⅱ型。最简单的丁二烯与乙烯的 D-A 反应属于Ⅱ型。而一个缺电子的二烯体和一个富电子的亲二烯体之间的 D-A 反应中，主要的相互作用在二烯的 LUMO 和亲二烯体的 HOMO 间发生，前线轨道间能量差别越小，轨道越容易相互作用，反应也越容易发生，归于Ⅲ型 D-A 反应。这种情况下的 D-A 反应与正常的 D-A 反应相比，电子的流向相反，即具有**逆需电子**(inverse electron demand)的特征。

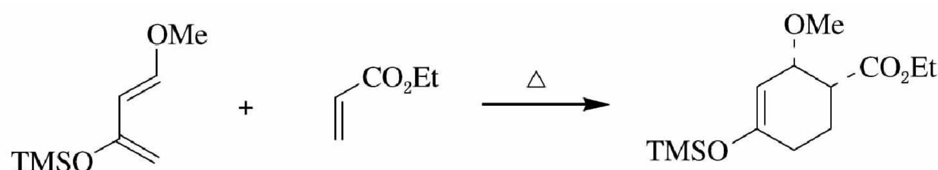


正常的 D-A 反应通式如下：

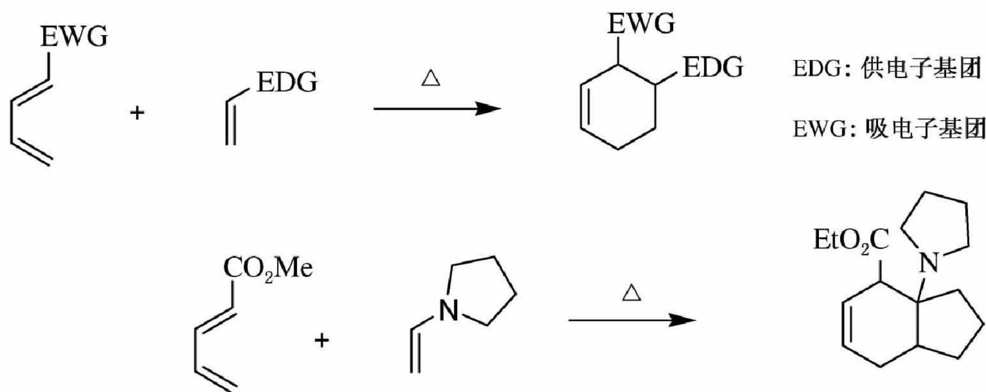


可以发生 Diels-Alder 环加成反应的亲二烯类型很多。它们通常是乙烯或乙炔的衍生物。一般而言，双键或叁键上吸电子取代基，可降低 LUMO 轨道的能量，因而更加活泼。而当二烯的 HOMO 轨道和亲二烯的 LUMO 轨道能量相近时，较易发生相互作用。例如，马来酸酐和 1，3-丁二烯可在沸腾的苯中反应，定量得到加成产物，室温下却反应极慢；而具有四个吸电子基的四氰基乙烯却能在 0℃时极其迅速地反应。与此类似，乙炔与富电子二烯只在剧烈的条件下反应，而丙烯酸及其衍生物则很容易反应。“正常”Diels-Alder 反应中经常用到的活化取代基如 COR，CO_2R，CN 和 NO_2，亲二烯体如有一个或几个这类取代基与双键或叁键共轭，则易与二烯反应。最常用的亲二烯体是 α,β-不饱和羰基化合物，典型的例子是丙烯醛、丙烯酸及其酯、马来酸及其酸酐、2-丁炔-1，4-二酸（乙炔二羧酸）和 2-环己烯酮衍生物。

杂原子取代二烯是 Diels-Alder 反应的优良底物。与亲二烯体反应速率的提高（与未取代二烯相比）归因于杂原子取代使二烯的 HOMO 能量提高，使得二烯 HOMO 与亲二烯体 LUMO间能量差减小。1-甲氧基-3-三甲基硅氧基丁二烯是一种常用的二烯，即所谓的 Danishefsky二烯[35]。这种二烯进行环加成，随后对生成的甲硅烷基烯醇醚进行水解，得到产物环己烯酮，产物符合 Alder 内向规则。



逆需电子的Ⅲ型 D-A 反应发生在富电子的亲二烯体和缺电子的二烯之间。反应的基本特征也是两组分具有互补的电子性质。

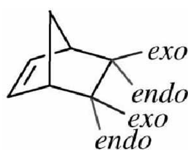


具有逆电子需求的 Diels-Alder 反应可称为“反常”D-A 反应，同样在合成上有广泛的应用。但大部分的反应还是在富电子二烯和缺电子亲二烯体间进行的。

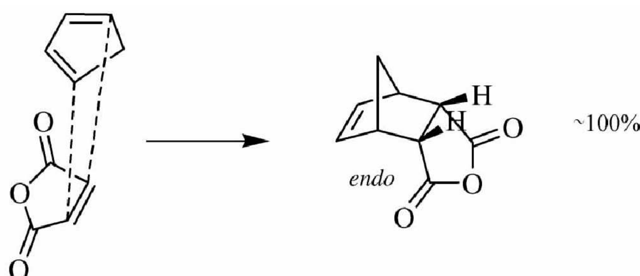
5.4.3 Diels-Alder 环加成反应的立体化学

（1）**Alder 内向规则**（Alder endo principle）

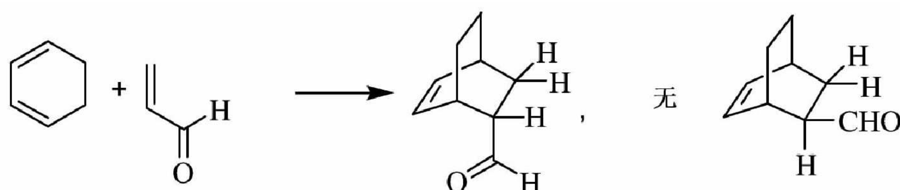
1-取代二烯与亲二烯加成，会有两个加成产物，即内型（*endo*）和外型（*exo*）异构体，异构体的比例取决于二烯和亲二烯在反应中相互接近的方式。*endo* 和 *exo* 的关系示例如下。



从热力学分析，外型比内型异构体稳定，但在最终产物中常常是内型占优势，此即 Alder 内向规则。根据 *endo* 加成规则，二烯和亲二烯是平行的平面排布。当双键最大堆积时可以得到最稳定的过渡态。这里双键包括这两个化合物里的所有 π 键，也包括亲二烯中羰基等活化基团的 π 键。特别是在环二烯和其他环状亲二烯参与的 D-A 反应中，该规则具有很好的指导意义。例如，马来酸酐和环戊二烯加成，产物几乎全部是 *endo* 异构体，而热力学更稳定的 *exo* 产物产率还不到 2%。



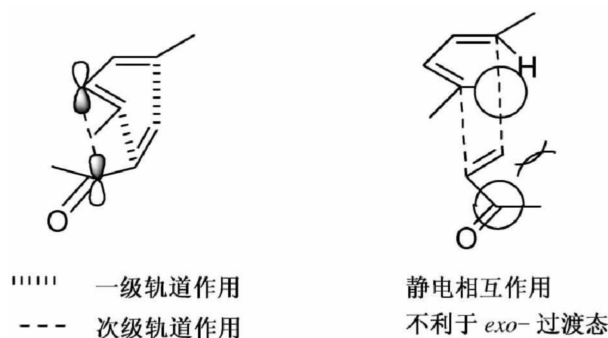
又如，



呋喃以及富烯二烯作为二烯和马来酸酐的 D-A 加成不遵守 *endo* 规则。其原因是最初的 *endo* 产物在室温下会分解，所以会导致动力学控制的 *endo* 异构体转化为热力学更稳定的 *exo* 异构体。在其他环加成反应中，延长反应时间会导致 *endo* 异构体转化为 *exo* 异构体。

开链二烯和环状的亲二烯的加成反应经常是遵循 *endo* 规则的。但开链亲二烯经常不遵循 *endo* 规则。产物的组成取决于亲二烯和二烯的结构以及反应温度有无催化剂、溶剂体系等的条件。例如，丙烯酸和环戊二烯的加成，*endo* 和 *exo* 产物的比例为 75∶25；但与 α-取代丙烯酸的反应，产物的比例也各不一样，取决于 α-取代基的种类。β-取代的丙烯酸得到的产物比例也各不一样。

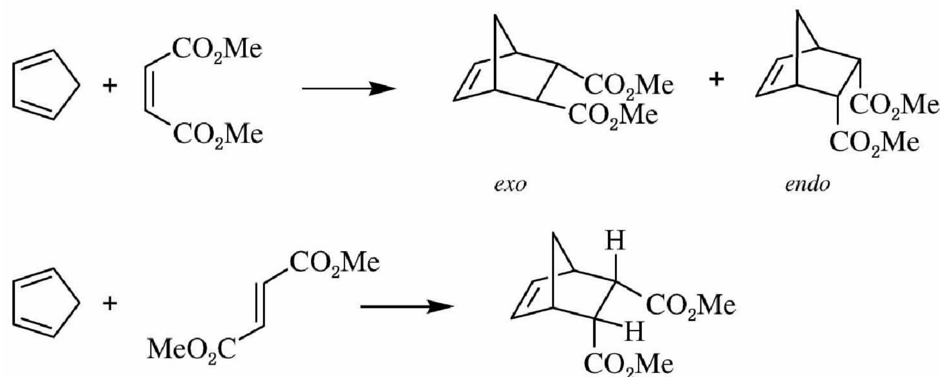
Alder 内向规则产生的本质原因尚不完全清楚。有许多力都对反应的过渡态有影响。Woodward 和 Hoffmann 用二级轨道相互作用说明了这种优先性。按照此解释，二烯 HOMO 轨道中的 C(2)和/或 C(3)的原子轨道和亲二烯 LUMO 轨道中的活性不饱和基团的原子轨道相互作用，*endo* 产物中亲二烯取代基指向二烯残余的不饱和部分。这种立体选择性也可以由空间相互作用力、氢键、静电力和其他一些作用力来解释。



Alder 内向规则也有例外。在动力学控制的分子间 D-A 反应中，尤其是和环状亲二烯反应，常常优先得到 *endo* 加成产物。而在分子内反应中，*endo* 规则虽然也可以用于预测产物的立体化学，但是几何张力对产物的影响往往会胜过其他的一些因素。在很多情况下，得到的往往是 *exo*/*endo* 混合物。

（2）顺式规则

Diels-Alder 反应具有立体专一性，反应产物保留了双烯和亲双烯的相对立体化学。也就是说，含反式取代基的亲二烯会得到取代基呈反式构型的加成产物，而含顺式取代基的亲二烯会得到取代基呈顺式构型的产物，通常称为**顺式规则**。例如，环戊二烯和顺丁烯二酸二甲酯反应可得到 *exo* 和 *endo* 顺式产物，而与富马酸二甲酯反应，则得到反式构型的加成产物。



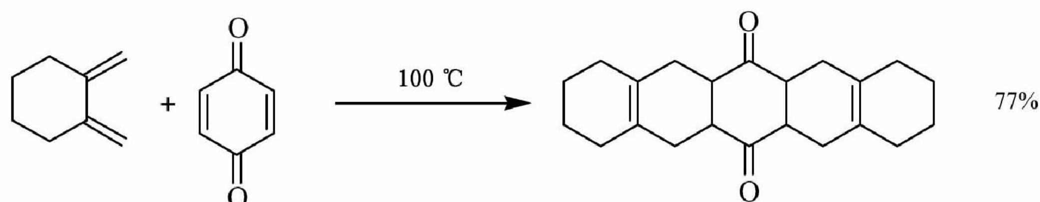
同样，二烯化合物中的 1-4-两个取代基的相对构型在 Diels-Alder 反应中也得以保留。反，反-1，4-二取代二烯得到的加成产物中，1，4-二取代基的构型为顺式；而顺，反-1，4-二取代二烯得到的加成产物中，1，4-二取代基的构型为反式。



顺式规则为 D-A 反应中两个 σ 键是同时形成的论点提供了强有力的证据。当然这种机理也包括两个新 σ 键同步形成，但速率可能有所不同。不过，第二个键形成的速率必须比在中间体围绕 C-C 键旋转过程的速率快得多。在后一种情形中，也不能完全排除两步反应机理。

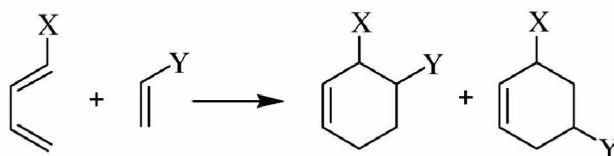
D-A 反应中二烯化合物必须采取 *s-cis* 构象，所以由于构象束缚而不能采取这种构象的二

烯不发生 D-A 反应。环戊二烯的双键被固定为平面顺式构型，因此极易与许多亲二烯体反应。1，3-环己二烯也容易反应，但随着环大小的增加，环状二烯的反应性迅速下降。1，2-二亚甲基环烷烃中二烯被固定为顺式构型，因此这类二烯易与亲二烯体反应。它们的环加成是一种制备多环化合物的方便途径，且产率常常很高。1，2-二亚甲基环烷烃可以方便地从 2-甲基环烷与二甲砜及叔丁醇钾作用方便地制备[36]。例如，1，2-二亚甲基环己烷与对二苯醌反应生成双加成产物。

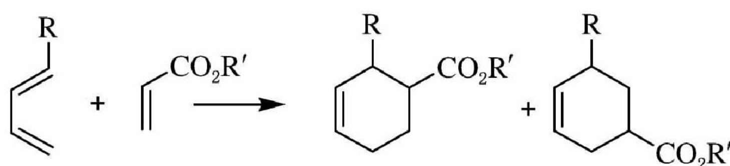


5.4.4 Diels-Alder 环加成反应的区域选择性

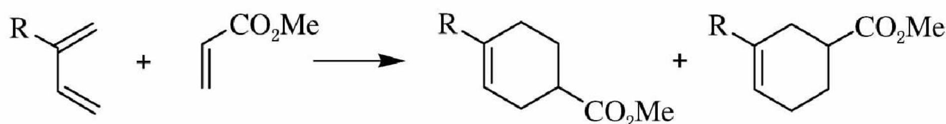
不对称的二烯和不对称的亲二烯的加成可以以两种方式进行，从而得到区域异构产物。



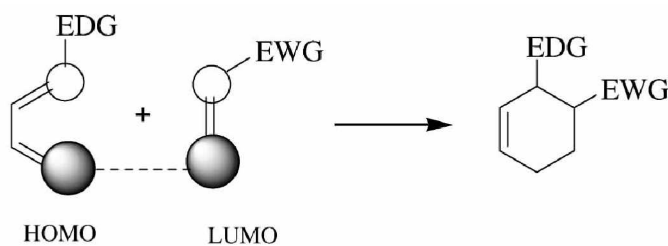
实际上，往往其中一个异构产物占有绝对优势。例如，1-取代丁二烯无论取代基的电子性质如何，与 α,β-不饱和羰基化合物等亲二烯体的环加成时得到的大部分是 1，2-二取代加成产物，1，3-二取代加成产物为次要产物。



类似地，2-取代丁二烯中无论取代基的电子性质如何，与丙烯酸甲酯的 Diels-Alder 加成产物主要是 1，4-二取代加成产物。



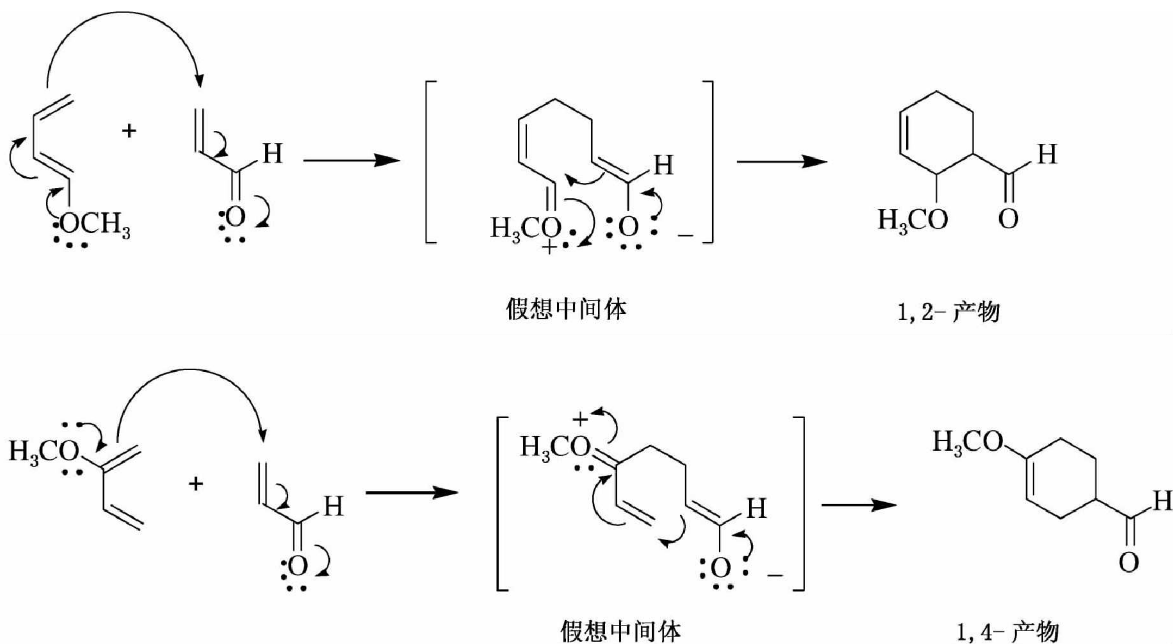
区域选择性可以用前线轨道理论解释。在涉及富电子二烯和缺电子亲二烯的反应，即具有正常电子需求的 Diels-Alder 反应（Ⅰ型）中，反应的区域选择性取决于反应物分子的二烯的 HOMO 轨道和亲二烯的 LUMO 轨道之间的相互作用，最大重叠的过渡态最稳定。不对称二烯和不对称亲二烯的加成方向，主要由共轭体系末端的原子轨道系数决定。原子的末端系数越大，越容易形成共价键，因为系数越大，过渡态的轨道重叠越大。例如，对于Ⅰ型电子需求（正常）的环加成反应，若二烯中供电子基在 C(1)位，过渡态的主要作用为



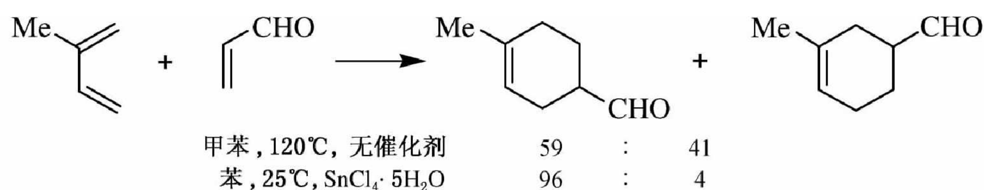
若二烯中供电子基在 C(2)位，则 HOMO-LUMO 轨道电子的相对作用示例如下



可见，在多数情况下，将形成 1，2-或 1，4-二取代加成产物。这种区域选择性还可以通过假想的电子推-拉模型进行解释。例如，当 1-或 2-位甲氧基取代的 1，3-丁二烯与丙烯醛的反应，生成 1，2-及 1，4-加成产物的假想的中间体通过电子的“推-拉”最为稳定。



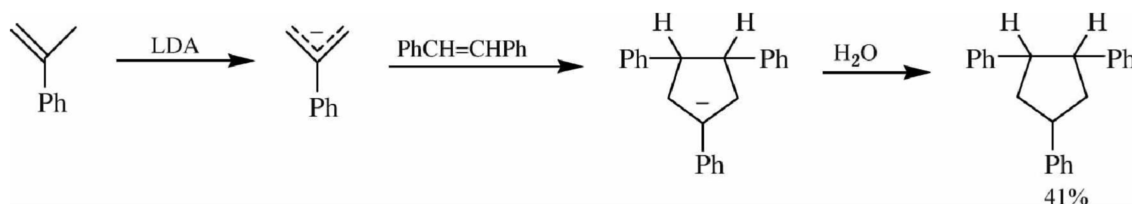
在 Diels-Alder 反应中，区域异构体产物的比例受 Lewis 酸催化剂的影响很大。在 Lewis 酸催化作用下，通常可进一步提高所“预期”的异构体产物比例，有时可以高产率地得到单一异构体。例如，在氯化锡催化作用下，丙烯醛和异戊二烯的加成能够增加 1，4-二取代加成产物，这样基本上成为唯一的加成产物。



5.4.5 Diels-Alder 环加成反应的一些应用

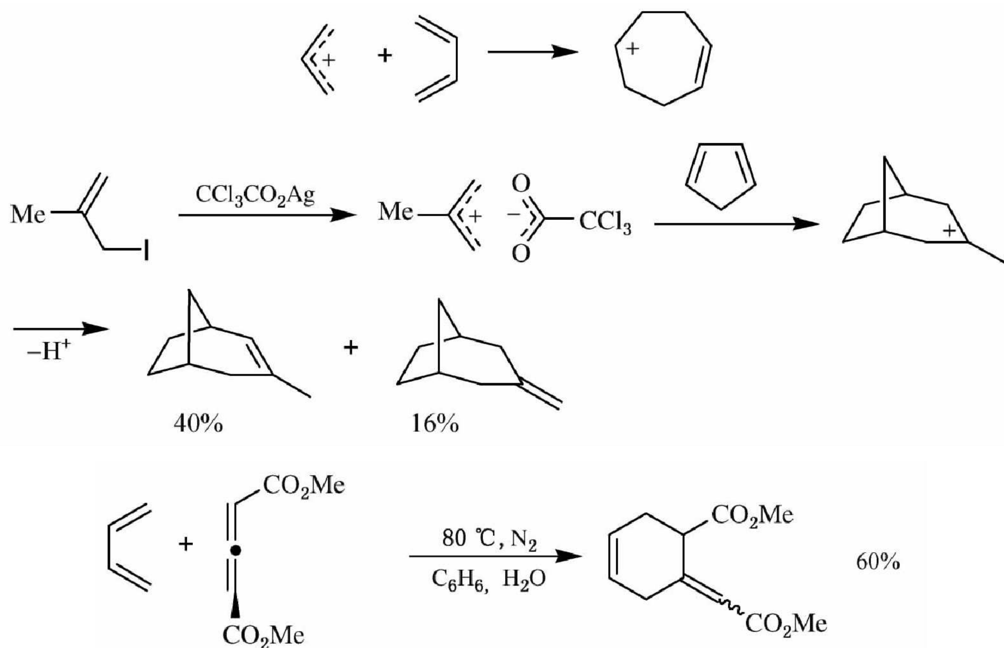
Diels-Alder 反应在有机合成中具有重要的作用，该反应具有很好的通用性和高度的立体选择性。根据二烯和亲二烯体的不同性质，可以合成许多不同的环状结构。在二烯或亲二烯分子上引入手性辅基，或者采用手性 Lewis 酸催化剂等，可以进行不对称 Diels-Alder 反应[45]。

在多数情况下，二烯和亲二烯体都是中性分子。但是，丙烯基负离子具有 6 个 π 电子，也可以与烯烃发生环加成反应，通过这一反应可以方便地合成五元碳环化合物，如下例所示。

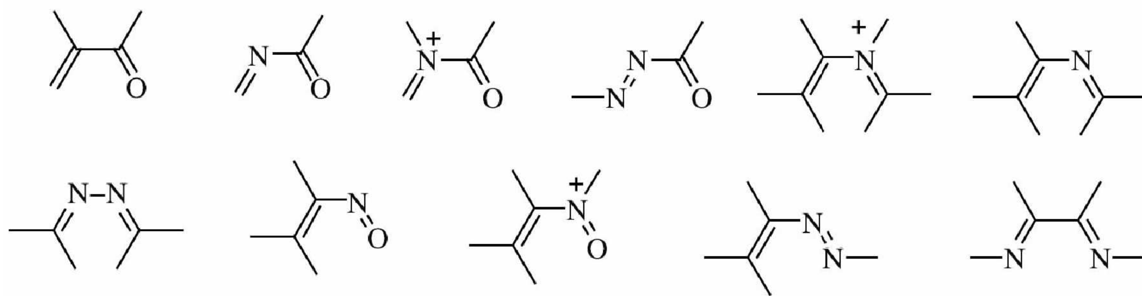


丙烯基正离子是 2π 电子体系，是高度缺电子的物种，可作为良好的亲二烯分子与共轭二烯发生 D-A 环加成反应，用于制备七元碳环化合物[46]。

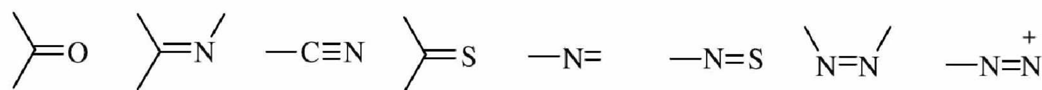
丙二烯衍生物作为亲二烯体参与的一些环加成反应也有报道。丙二烯本身只与缺电子的二烯反应，但丙二烯基羧酸及其酯中的一个双键被共轭的羧基活化，从而易于发生各种 D-A 反应，得到具有环外双键的化合物。



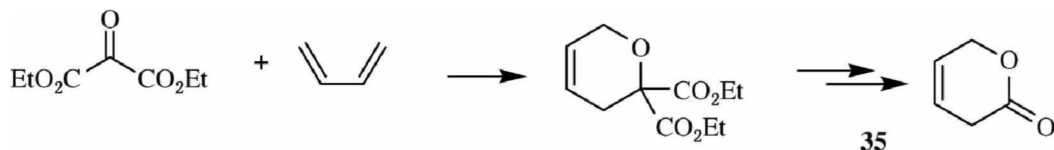
在 D-A 反应中参与合成新环的六个原子一般都是碳原子，但并非必须如此，关环也可在除碳以外的其他原子上进行，生成杂环化合物。此外还发现，尽管反应可能生成若干互为异构体的产物，但通常只生成单一异构体，或至少某种异构体是优势产物。至少含一个杂原子的共轭二烯叫**杂二烯**(heterodienes)。这些烯烃作为杂亲二烯体应用于合成的研究相对较少。杂二烯具有较低能量的 HOMO 轨道，与亲二烯的 D-A 反应为Ⅲ型，即具有逆需电子特征。常见的杂二烯包括以下几种。



至少含一个杂原子的烯叫**杂亲二烯体**(hetero-dienophiles),这些烯烃作为杂亲二烯体应用于合成的研究有比较多的报道。Lewis 酸如氯化锌或三氟化硼醚溶液常用于提高二烯与羰基化合物的反应活性[47]。常见的杂亲二烯体(hetero-dienophile)如下所示。

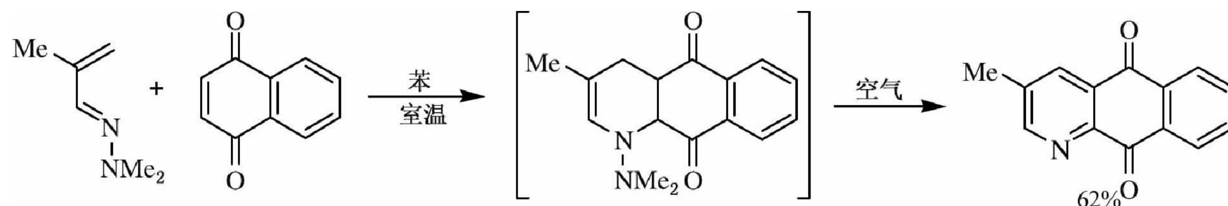


杂亲二烯体或杂二烯参与的 D-A 反应称为杂 Diels-Alder 反应[48]。下面列举一些这方面的例子。

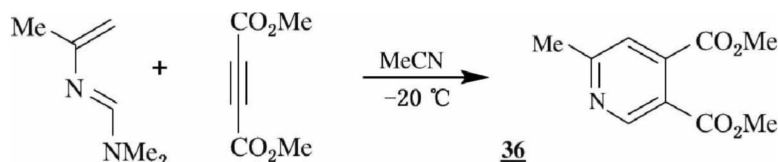


反应产物经处理后,得到 3*H*-吡喃-2(6*H*)-酮 35,相当于丁二烯与二氧化碳的 D-A 反应产物[49]。

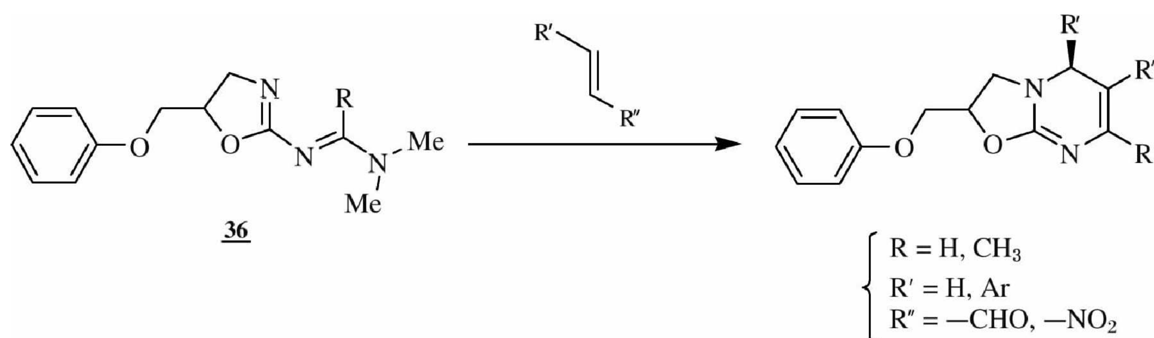
1-和 2-氮杂丁二烯都可以和亲二烯反应,为合成六元含氮杂环化合物提供了一条途径。氮杂二烯与同类型全碳二烯相比,其 π 电子密度小,降低了和缺电子亲二烯反应的活性。含给电子基团二烷基氨的 α,β-不饱和腙,很容易和缺电子亲二烯反应,得到加成产物,并可进一步转化为相应的吡啶或二氢吡啶衍生物。



当 2-氮杂丁二烯存在给电子取代基时,可增加其与缺电子亲二烯进行 D-A 反应的活性。与炔烃亲二烯体的环加成和芳构化可以生成取代的吡啶衍生物。



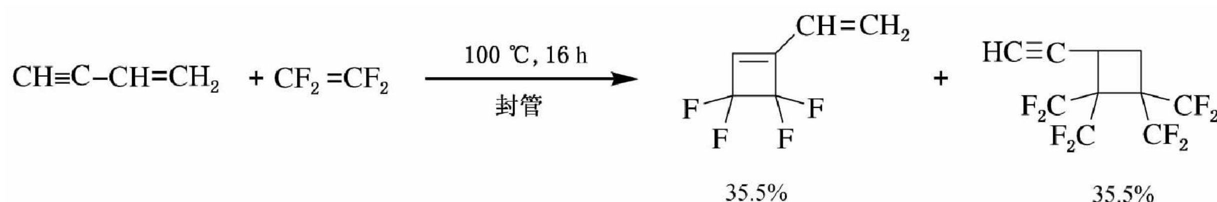
下面 2-噁唑基取代的亚胺化合物**36** 也可以与缺电子亲二烯进行 D-A 反应[50]。



分子内 Diels-Alder 反应在有机合成中同样得到了广泛的应用。这种环加成反应为多环化合物的合成提供了一种高区域和高立体选择性的方法。由于分子内的反应熵焓更加有利，往往比同类型分子间的反应容易[51]。

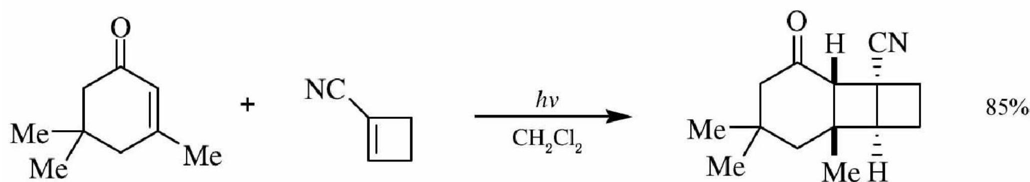
5.4.6 [2+2]环加成反应的一些应用

[2+2]环加成反应在有机合成中已有大量的应用，特别是用于含四元环的化合物的构建。两个烯烃结合可以得到环丁烷环。但是，在加热条件下，大部分烯烃并不会与另一个烯烃发生[2+2]环加成反应。氟代烯烃，如四氟乙烯比较特别，它们能够在普通加热条件下和许多烯烃形成氟代环丁烷。氟代烯烃在与炔烯类化合物反应时，叁键与双键的反应速率几乎相同，如下列反应所示[37]。

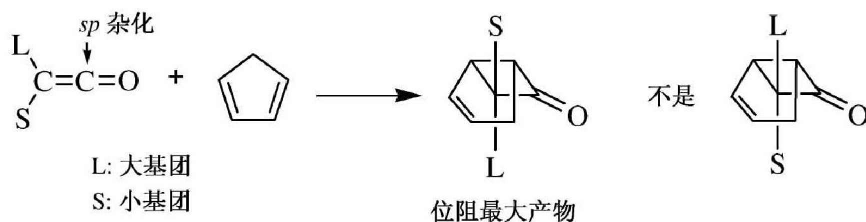


根据对称守恒原理，[2+2]环加成反应需要在光化学条件下进行。在没有光敏剂存在下，简单的烯烃吸收远紫外光，主要发生分解和 E-Z 异构化作用。但共轭二烯可以吸收长波长的光，形成环加成产物。例如，丁二烯在稀溶液中用高压汞弧光进行辐射，得到环丁烯和双环[1.1.0]丁烷。在有光敏剂存在下，丁二烯二聚主要得到反式-1，2-二乙烯基环丁烷。

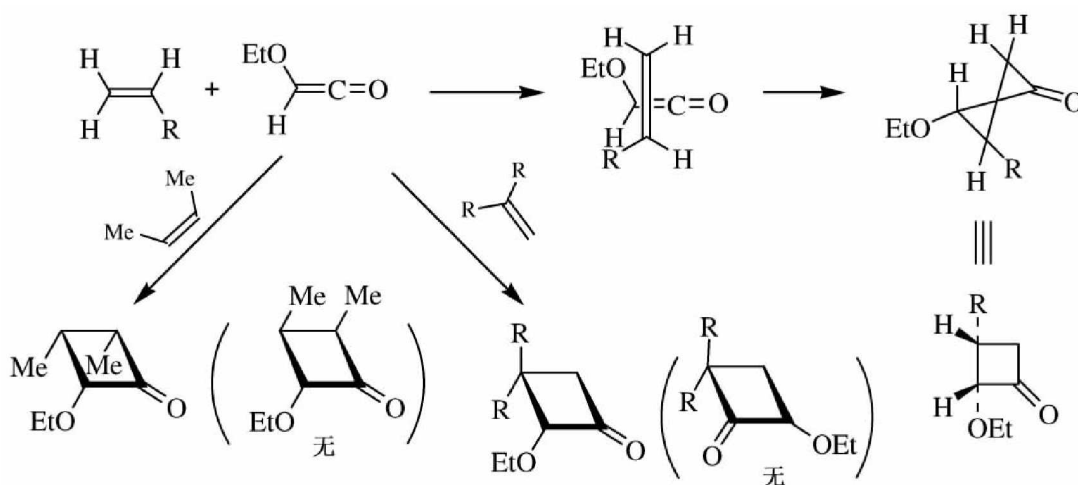
α,β-不饱和羰基化合物吸收的光的波长足够长，所以通常无需使用光敏剂而发生[2+2]环加成反应[38]。例如下列烯酮和 1-氰基环丁烯进行环加成反应，可以得到高立体选择性产物，优先形成的是热力学较稳定的外型非对映异构体。



对于一般的烯烃而言，虽然[$2s+2a$]是对称允许的，但实际上由于立体障碍很难发生。当一烯烃组分有 sp 杂化时，则[$2s+2a$]可能发生。典型的如乙烯酮($R_2C=C=O$)类化合物，在加热条件下可以和烯烃反应得到环丁酮[39]。

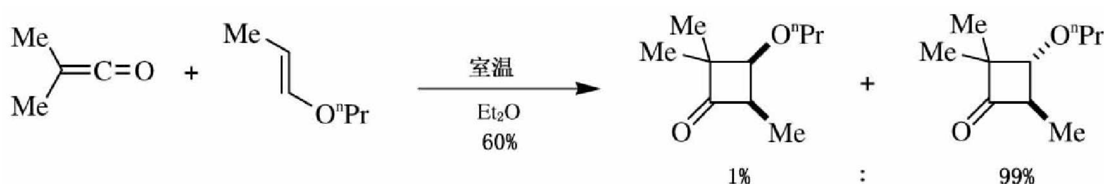


该反应具有如下的特点，即烯烃中取代基的相对立体化学保持，形成的是立体障碍较大的产物。



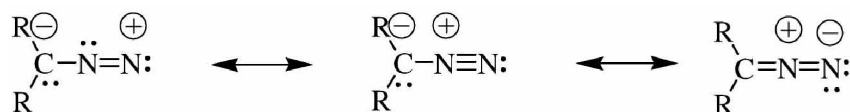
乙烯酮的 LUMO 轨道中有两个相互垂直的 π 键，从而允许烯烃的 HOMO 轨道按异面的方式靠近烯烃。乙烯酮环加成反应高度的立体专一性表明反应为协同机理，烯烃的构型在产物环丁酮中得以保持，表明两个碳-碳键是同步形成的。

乙烯酮与烯烃的环加成反应的区域选择性是由烯烃的极化作用控制的，其中烯烃中较富电子的一端和乙烯酮的缺电子中心碳原子成键。下列反应为二甲基乙烯酮和烯醇醚的反应。

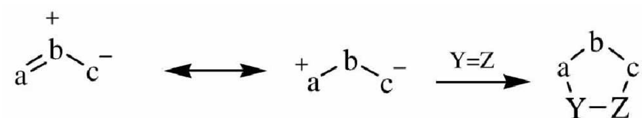


5.4.7 1,3-偶极环加成反应

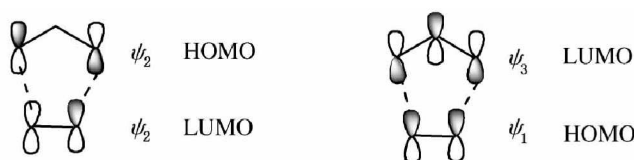
1,3-偶极环加成反应是 20 世纪 50 年代前后由Huisgen 等发现的[40]。与 D-A 反应类似，1,3-偶极环加成反应也是涉及 6 个 π 电子的周环反应。但是，与 D-A 反应所不同的是，在 1,3-偶极环加成反应中的 4π 电子组分是至少含有一个杂原子的三原子结构单元，称之为**1,3-偶极子**(1,3-dipoles)。在其符合八隅体规则的电子结构中，至少有一个两性离子，正负电荷处于 1,3-的相对位置。例如，重氮烷类化合物的共振结构。



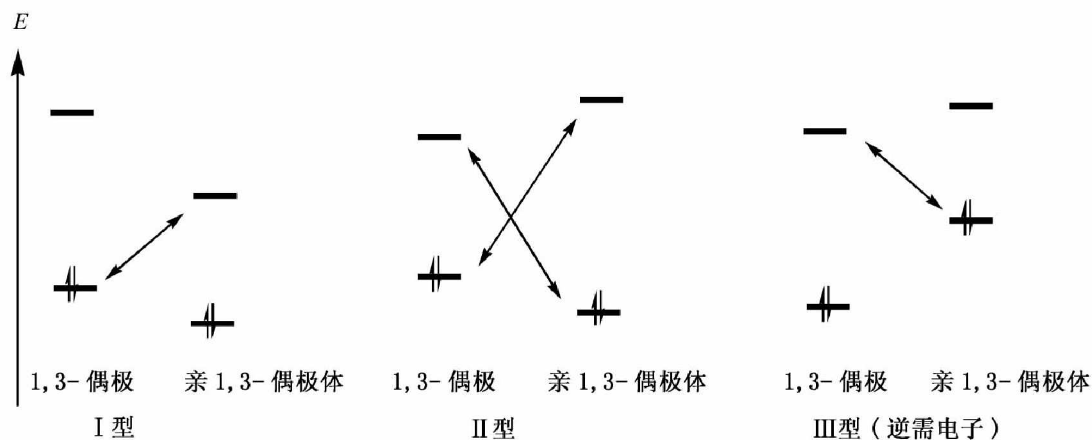
2π 电子组分是含有双键或叁键的化合物，在这里称为**亲偶极体**(dipolarophiles)。反应的产物为五元杂环化合物。1,3-偶极环加成反应通式为



1,3-偶极是一个离域的 π_3^4 体系，其分子轨道与烯丙基负离子的离子型结构类似，HOMO 是 ψ_2，LUMO 为 ψ_3，对称性与亲偶极体的 LUMO 或 HOMO 匹配，可以相互作用，形成加成产物。1,3-偶极环加成反应也具有高度的立体专一性，具有较负的活化熵，溶剂的极性对反应的影响甚小。

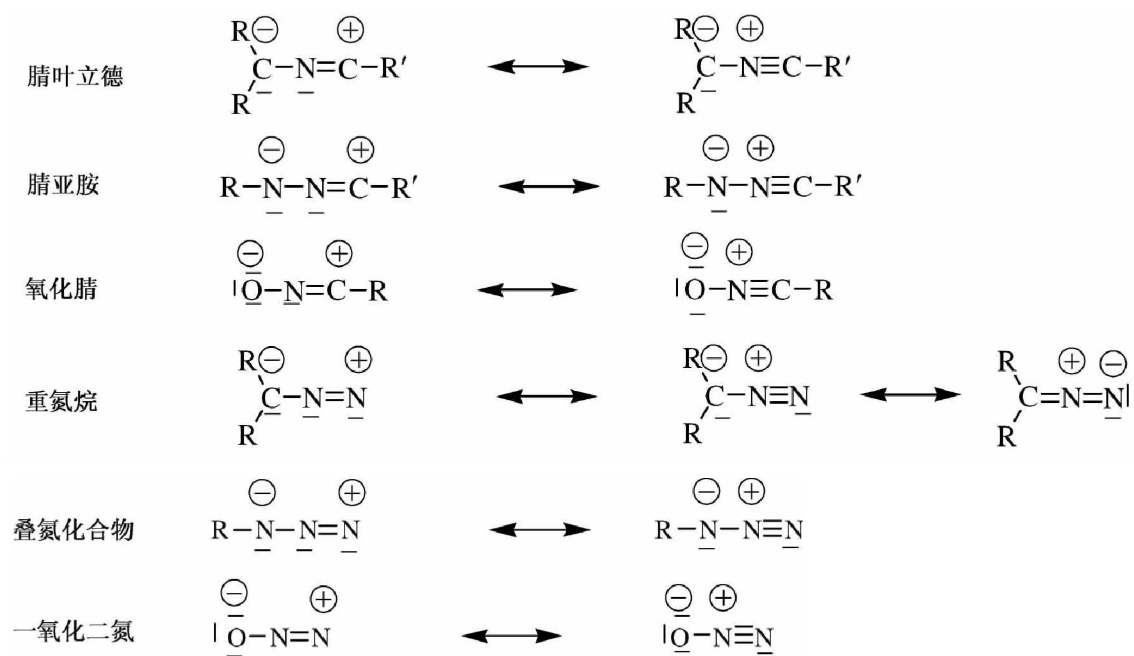


1,3-偶极环加成反应也可分为三类[41]。普通的 1,3-偶极环加成反应为Ⅰ型，涉及一个富电子的 1,3-偶极子和一个缺电子的亲 1,3-偶极体，轨道主要的相互作用是 1,3-偶极子的 HOMO和亲 1,3-偶极体的 LUMO 间的作用。如果 1,3-偶极子的 HOMO 与亲 1,3-偶极体 LUMO的作用，以及 1,3-偶极子的 LUMO 与亲 1,3-偶极体的 HOMO 的作用都对反应产生影响，则称为Ⅱ型。对于一个缺电子的 1,3-偶极子和一个富电子的亲 1,3-偶极体之间的反应，主要的相互作用在 1,3-偶极子的 LUMO 和亲 1,3-偶极体的 HOMO 间发生，归于Ⅲ型 1,3-偶极环加成反应。与正常的 1,3-偶极环加成反应(Ⅰ型)相比，电子的流向相反，具有逆需电子的特征。

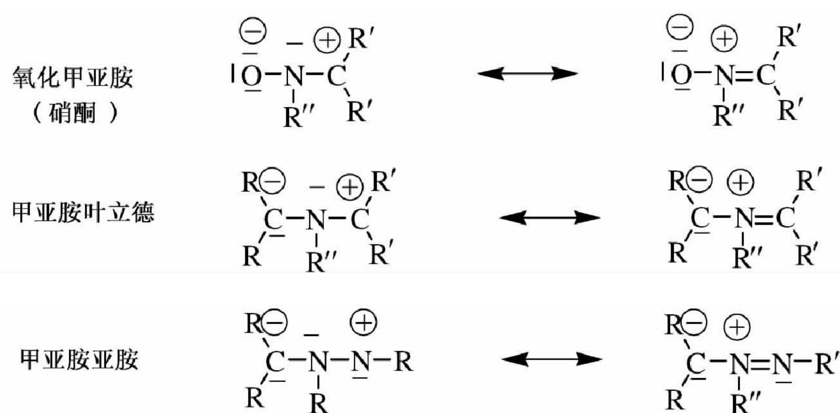


碳原子和杂原子可以有各种组合，从而可以有大量的 1,3-偶极子，其中许多已经被合成出来，并对其和亲 1,3-偶极体的反应进行了研究。以下总结了最常见的一些 1,3-偶极子(-表示一孤对电子)。

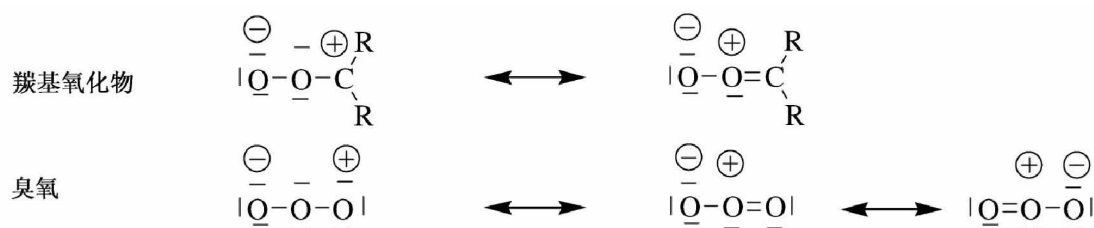
1) 中心原子为氮，并具有双键的 1,3-偶极体系。



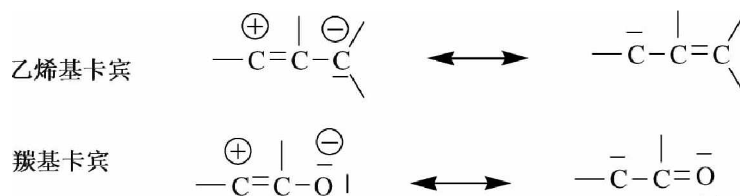
2）中心原子为氮，但不具有双键的1，3-偶极体系。

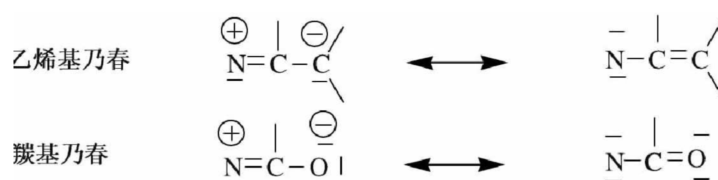


3）中心原子为氧原子的1，3-偶极体系。

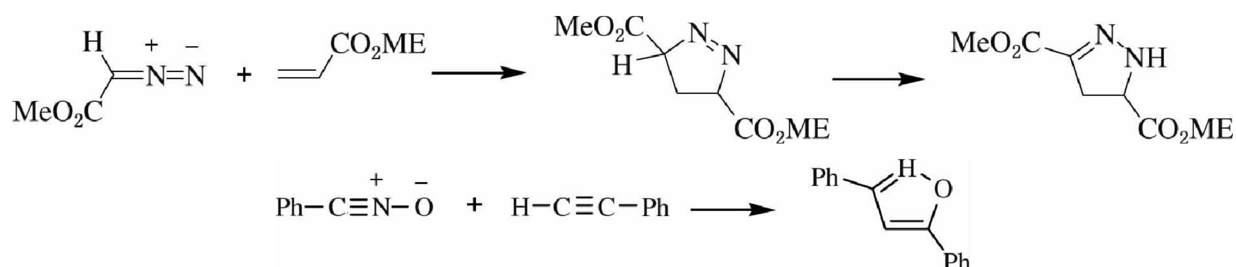


4）中心原子为碳的1，3-偶极体系。

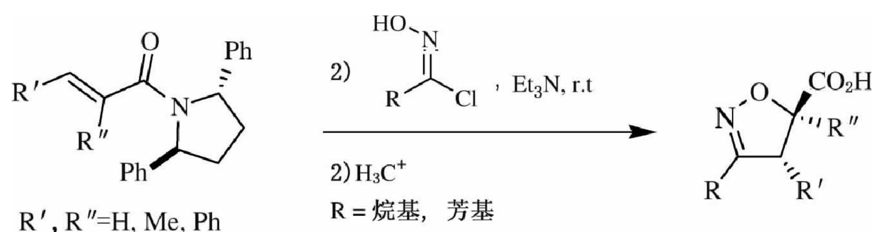




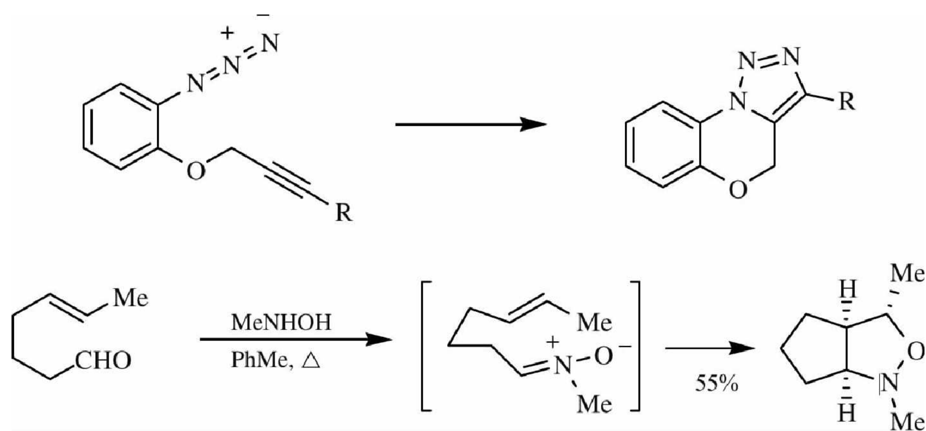
1,3-偶极环加成反应在杂环,特别是五元杂环化合物的合成中占有重要的地位,下面列举若干具体的例子。



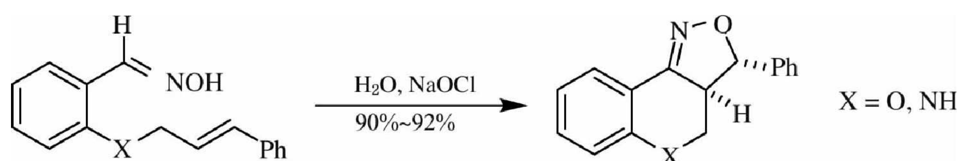
虽然有的1,3-偶极体系为稳定的分子,但大部分需要现场制备。例如,氧化腈通常是先制得其前体化合物酰氯肟,再在碱的存在下脱氯化氢生成,并原位与亲1,3-偶极体进行反应。引入手性辅基,可以进行不对称1,3-偶极环加称反应[42,43],如下反应。



分子内1,3-偶极环加成反应通常可以很有效地生成双环或多环化合物,如下例。



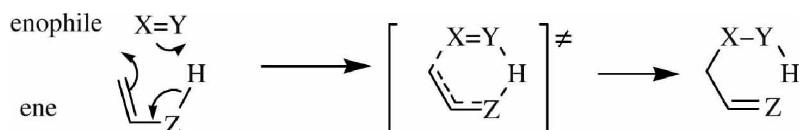
最近,还报道了在水相中的氧化腈与烯之间的分子内1,3-偶极环加成反应,高产率得到异噁唑稠合的稠杂环化合物[44]。



1,3-偶极环加成反应并不仅限于使用亲偶极体烯烃或炔烃。许多杂亲偶极体,如醛以及亚胺等,和一系列1,3-偶极子也成功地发生了1,3-偶极环加成反应。这一化学性质为一系列五元环杂环化合物合成以及它们的衍生物提供了有效的途经。

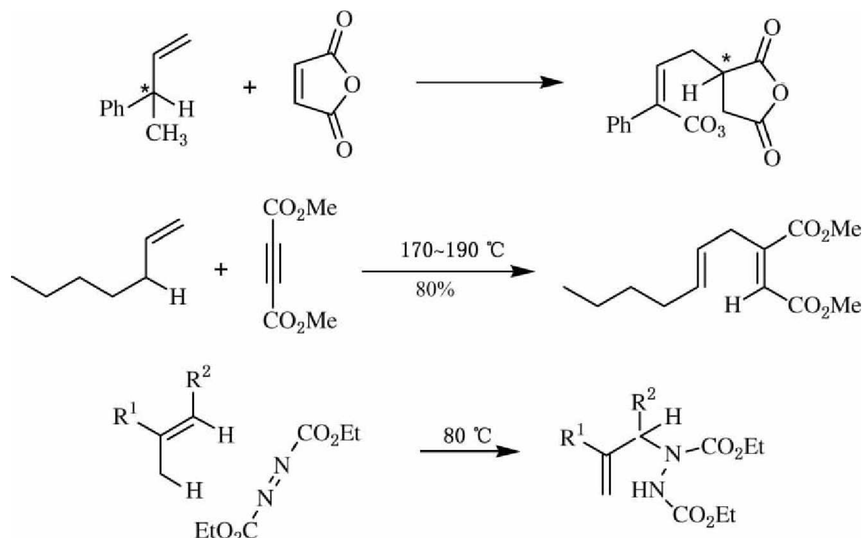
5.5 Alder 烯反应

烯反应(Ene Reaction,Hydro-allyl-addition)是与 Diels-Alder 反应密切相关的一类周环反应[52]。该反应是 Alder 于1943年首先提出的,故又称为 Alder 烯反应。烯反应即一个含重键的化合物(**亲烯体或氢受体,enophile**)对另一个含有烯丙氢的烯烃,烯组分的加成。该反应也经历一个环状过渡态,导致双键的移位,烯丙氢向亲烯体的迁移以及两个不饱和键端基的键合。一般来说,烯反应都是可逆反应。



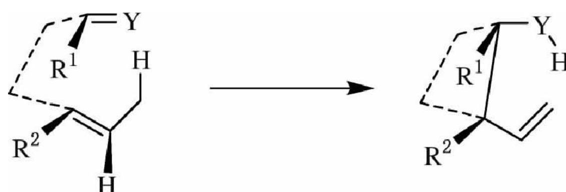
X=Y: C=C, C=O, C=S, O=O, —N=O, —N=N—, 苯炔;Z: CR_2, O。

例如

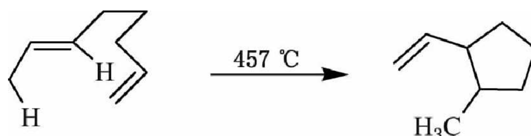


从机理上看,ene 反应与2,3-σ迁移或1,5-H 迁移及[4+2]环加成十分接近。反应所需温度取决于取代模式。亲烯体上的吸电子基,以及几何张力使得有关单元处于有利位置,双键上的张力等有利于反应。ene 反应可能是按协同机理进行的[53,54]。烯反应中烯丙氢 C—H 键的两个σ电子代替了 D-A 反应中双烯上不饱和键的两个π电子。简单烯烃的烯反应的活化能一般比 D-A 反应要高许多,一般需在较高的温度下进行反应,这也就限制了烯反应的机理研究和在合成上的应用。直到近30年,通过 Lewis 酸的催化以及多种类型较活泼的亲烯体的发展,使烯反应在有机合成中包括不对称合成中的价值得到体现。另外,值得注意的是,并不是所有的烯反应都经历六元环过渡态而按协同反应机理进行。在一些烯反应过程中,如果碳-碳键优先形成,反应可能经历一个双自由基中间体,按分步机理进行。在 Lewis 酸催化下,有可能是按分步机理进行的[55]。

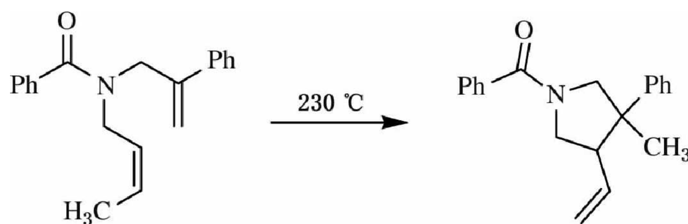
除了分子间烯反应外，分子内烯反应也很常见，可以形成环状化合物，并且具有很好的立体选择性[56]。

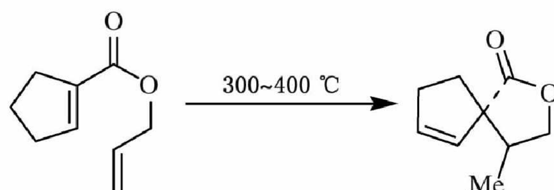


下面列举一些分子内烯反应的例子。

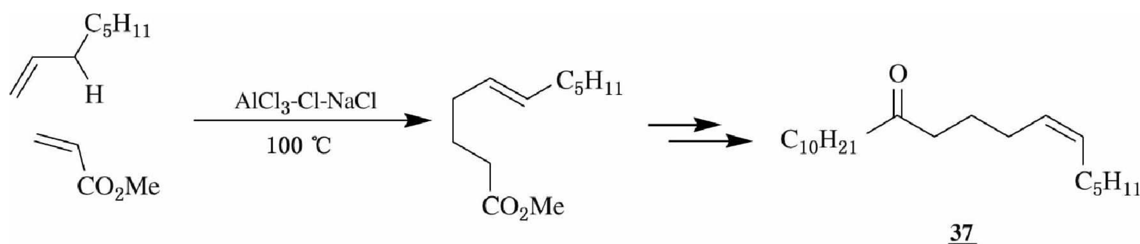


通过含有杂原子不饱和键化合物的分子内烯反应可以获得杂环化合物。随着烯反应的深入研究，涉及杂原子烯组分及亲烯体的杂原子烯反应逐渐受到人们的重视。尤其是分子内杂原子烯反应具有较高的非对映异构选择性，在环状化合物的立体选择合成中有重要价值[57]。





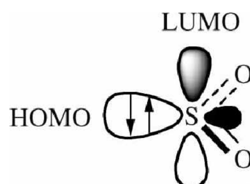
分子间烯反应具有较高负值的活化熵($\Delta S^{\neq} \approx -126$ kJ/mol)，因此，相比而言分子内的烯反应更容易进行。烯反应在一些天然产物的合成中也得到了应用。例如，暗色蛾 Dauglas 性激素 **37** 的合成[58]。



5.6 螯移变反应

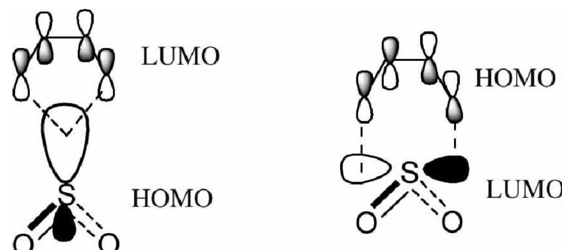
某些小分子，如 SO_2、CO 等，以及单线态的卡宾，在同一原子上具有可以用来与其他原子键连的 HOMO 和 LUMO 轨道。例如，在每个情况中都有一个原子(S 或 C)，其在分子平面中

有一未共享电子对和一个与其垂直的空的 p 轨道。

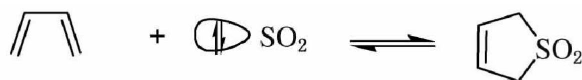


在环加成中以及消除作用中，当涉及这些分子时，可在同一个原子上同时形成或者断裂两个 σ-键。下面以 SO_2 为例进行轨道对称性分析。当 SO_2 分子从下边接近 1,3-丁二烯，并在等分该二烯的平面中接近时，即反应方式是同面-同面时，它们之间的 HOMO-LUMO 对称性匹配，是允许的反应。这种反应称为线型螯移变过程。

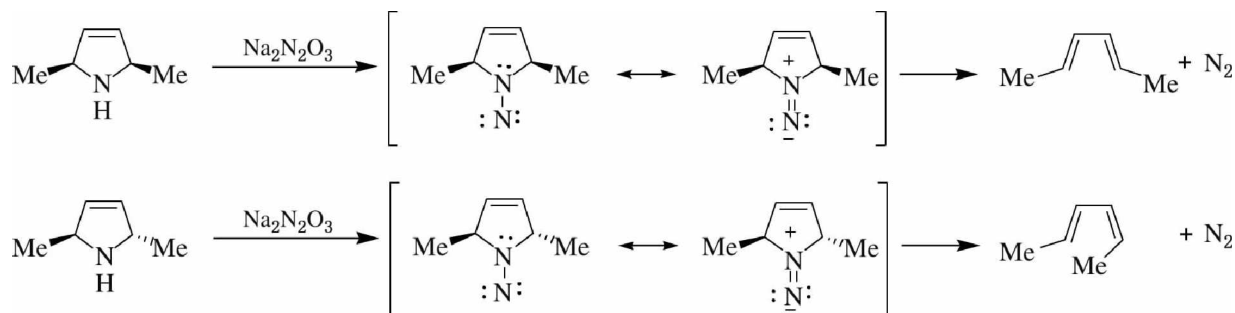
一般地，在线型螯移变反应中多烯为同面(涉及端基的对旋)，当 π 电子总数为 $4n+2$ 时是轨道对称性允许的反应，反应过程为 $\sigma 2s+\pi 2s+\sigma 2s$。而当 π 电子总数为 $4n$ 时是轨道对称性禁阻的反应。



SO_2 与 1,3-丁二烯反应得到不饱和的环砜。



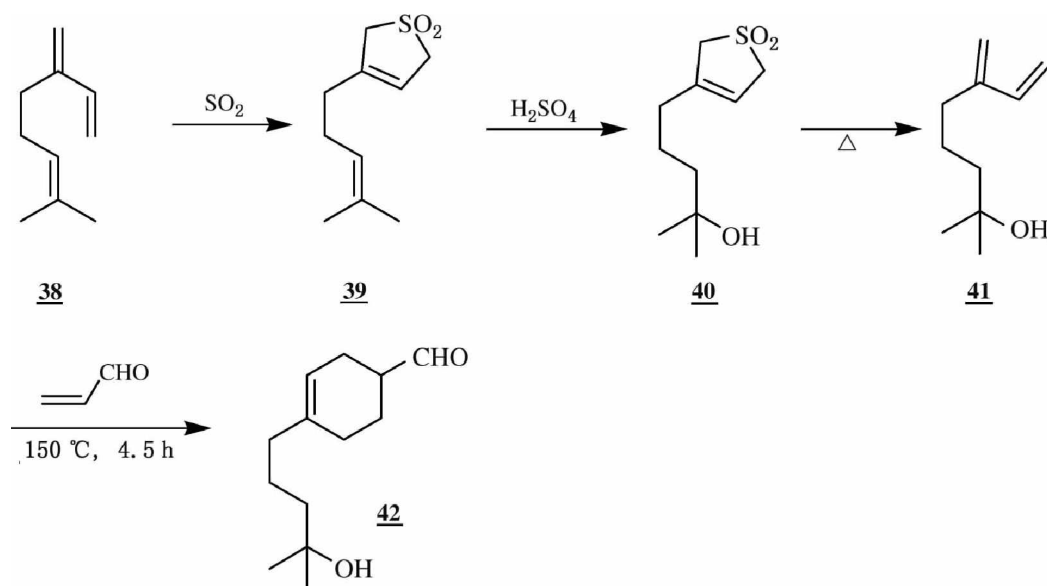
该类反应为可逆反应。其逆向反应更为广泛，称为挤出反应。通常被挤出的是具有高度热力学稳定性的无机小分子，如 SO_2、N_2、CO 等[59]，例如



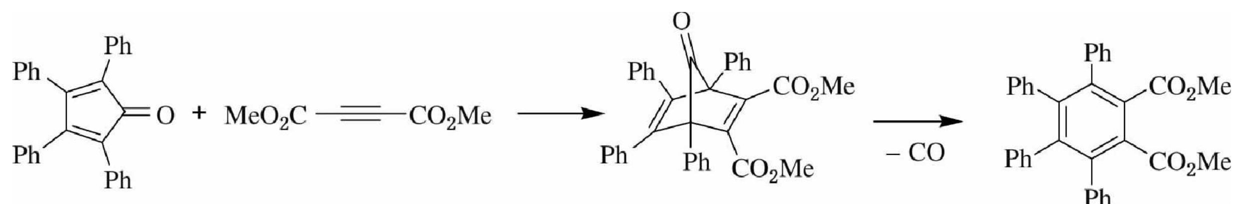
热加成作用和挤出作用都是立体专一的。位于 2 号和 5 号碳原子的甲基按对旋方式旋转形成产物[60]。

与 SO_2 的加成和挤出作用可用于共轭双键的保护、二烯的纯化、分离等。例如新铃兰醛 **42** 的合成路线包括月桂烯 **38** 先水合生成月桂烯醇 **41**，再与丙烯醛进行 Diels-Alder 反应。而在月桂烯醇的制备时，月桂烯的共轭双键需要在阻聚剂存在下，先用等量干的二氧化硫保护，得月桂烯砜 **39**。再用硫酸水合得水合物 **40**，然后加热发生脱去二氧化硫的挤出反应，得到月桂烯醇。月桂烯醇和丙烯醛在阻聚剂氢醌存在下，于 150 ℃反应 4.5 h 环合即生成新铃兰

醛[61]。

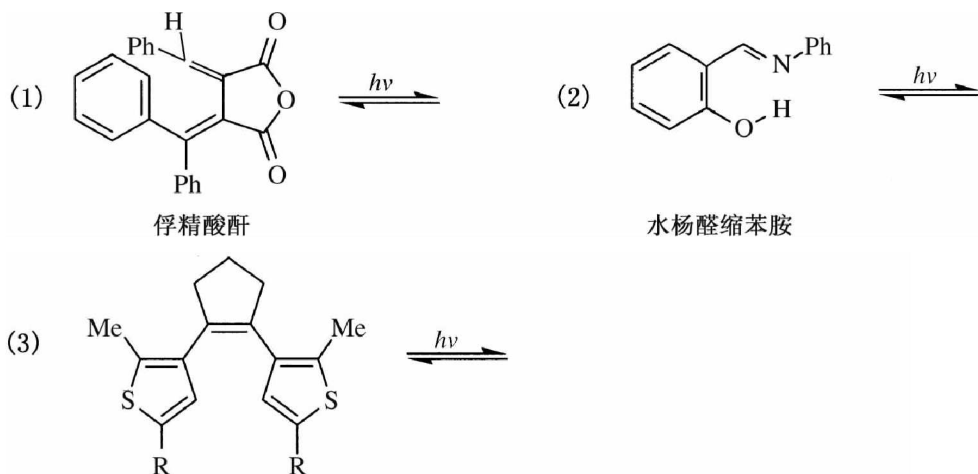


CO的热力学稳定性使其也容易被挤出，特别是CO位于桥头的环酮类化合物在加热时CO分子可被挤出，形成芳香族产物。例如，取代的环戊二烯与炔烃的D-A加成产物，在受热后释放出CO。这是合成多取代苯的一种重要方法[62]。

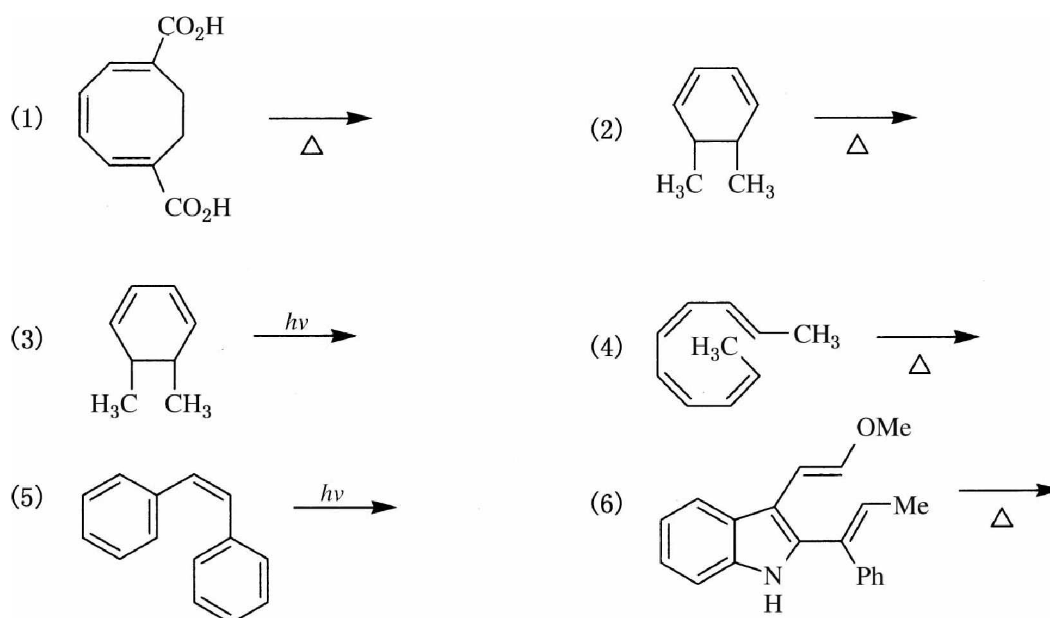


习　　题

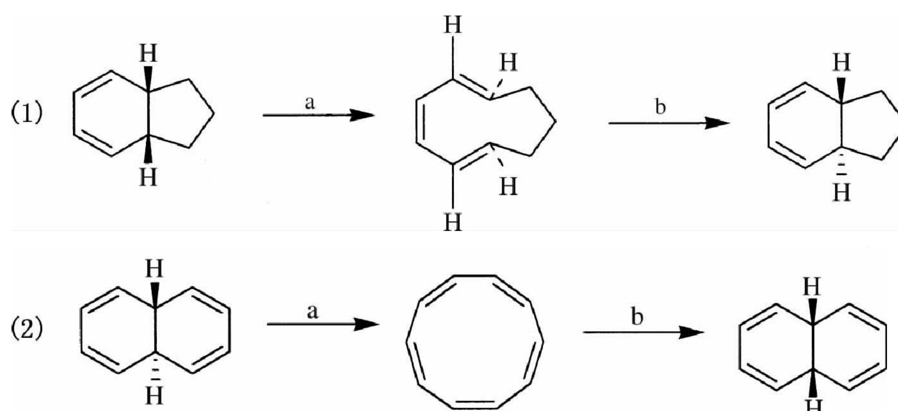
5-1　下面几种光致变色材料的机制都与周环反应有关。请写出它们的呈色体结构，并注意标明其立体构型。



5-2　预测下列化合物电环化时产物的结构。



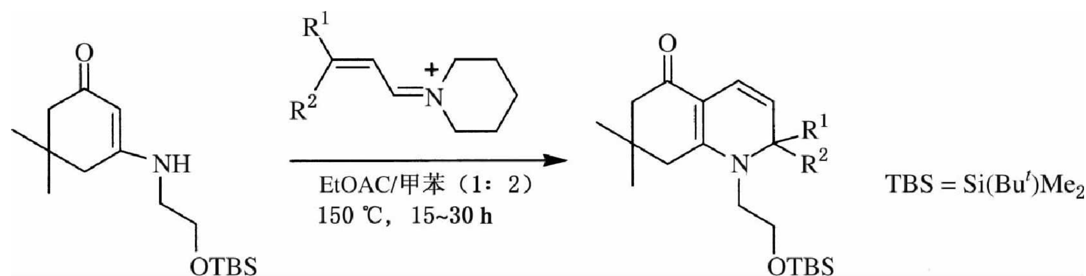
5-3 指出下列反应过程所需的条件。



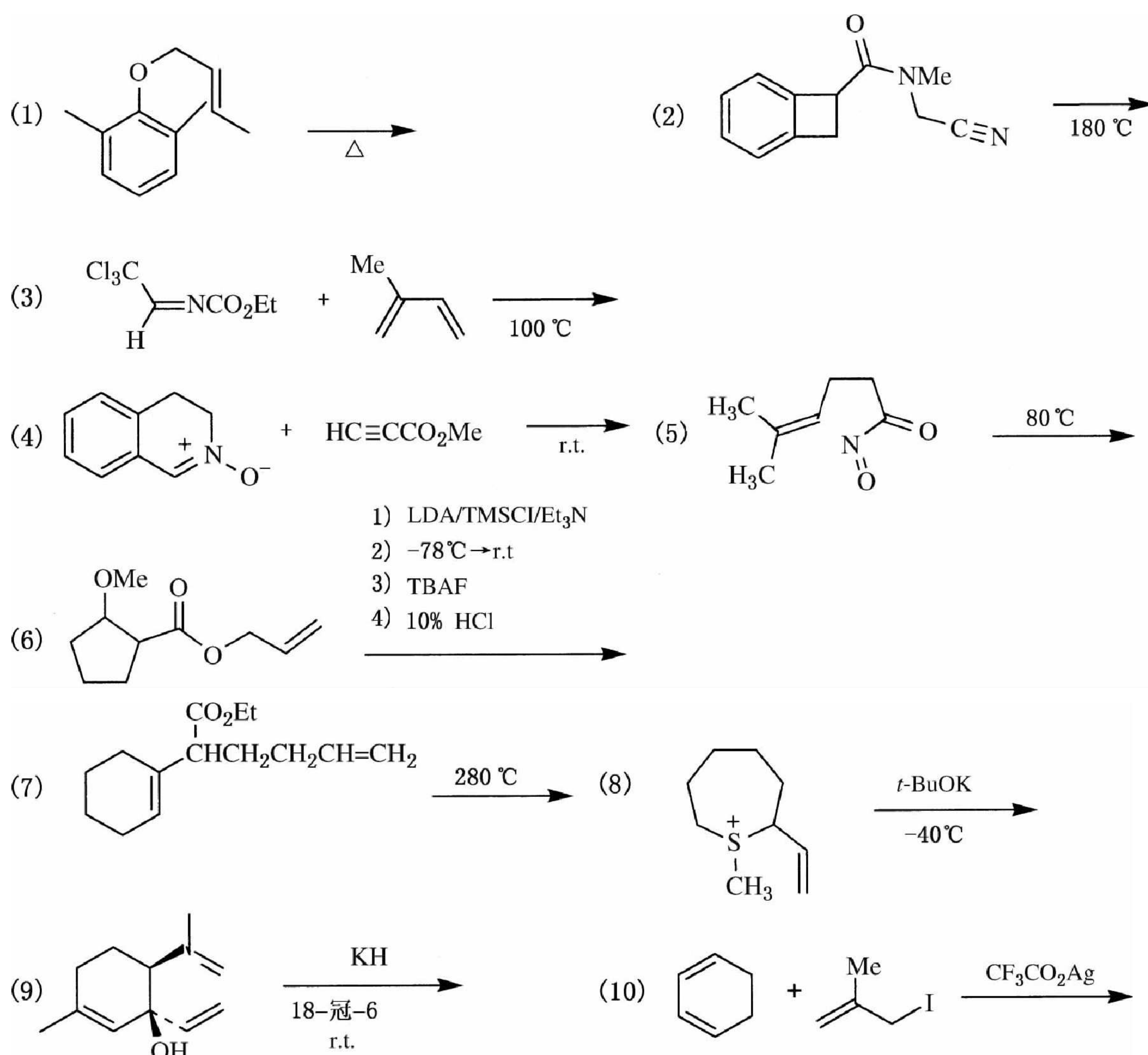
5-4 为什么碳正离子的[1,2]-重排非常普遍,而涉及碳负离子的[1,2]-迁移重排则非常少见?

5-5 5-亚甲基-1,3-环己二烯是甲苯的异构体,理应容易转变为甲苯。但在干冰条件下,它可被分离出来。试用周环反应理论解释5-亚甲基-1,3-环己二烯异乎寻常的稳定性的原因。

5-6 请分析下列转变是如何进行的。

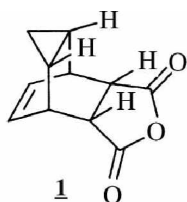


5-7 完成下列反应。

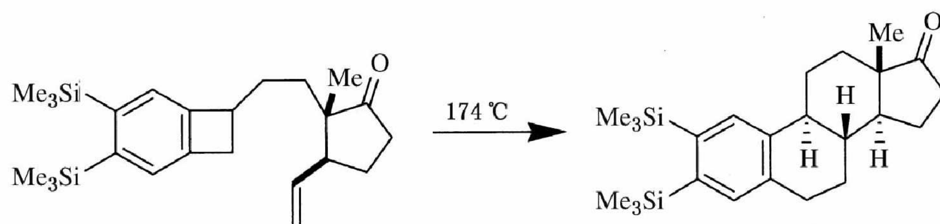


5－8 分析下列反应是如何进行的。

(1) 马来酸酐和环庚三烯热反应，给出产物1。

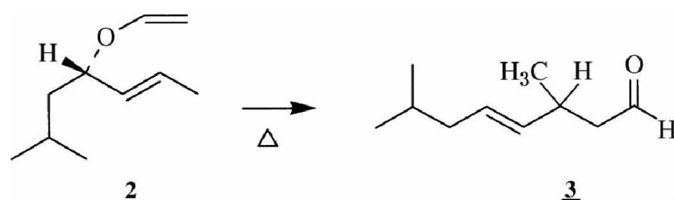


(2)

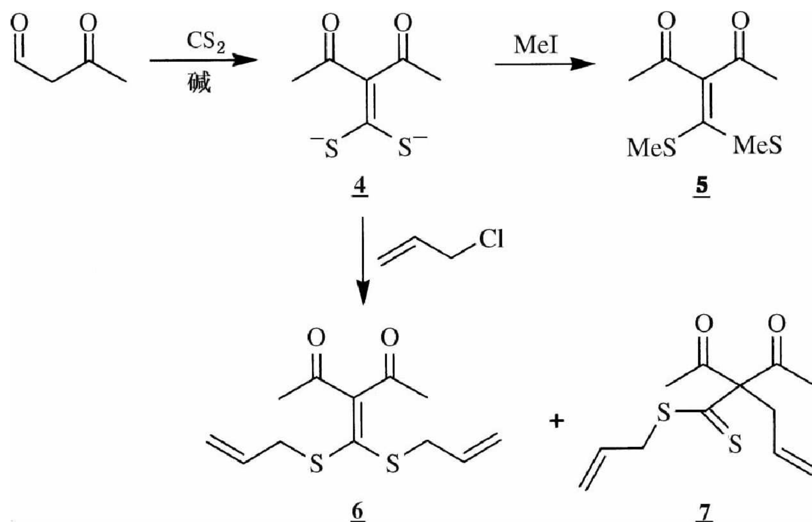


5－9 给出烯丙基正离子与1，3-丁二烯发生 Diels-Alder 环加成时的轨道作用图。

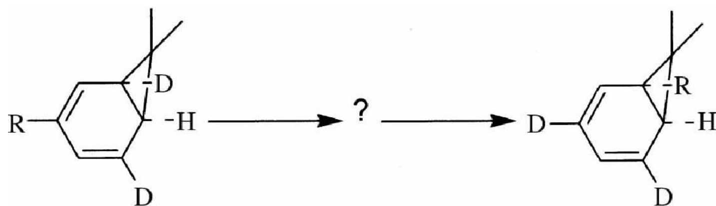
5－10 烯醇醚 2 受热后生成 3。通过绘出椅式过渡态，分析3 的构型以(*R*)-还是(*S*)-为主。



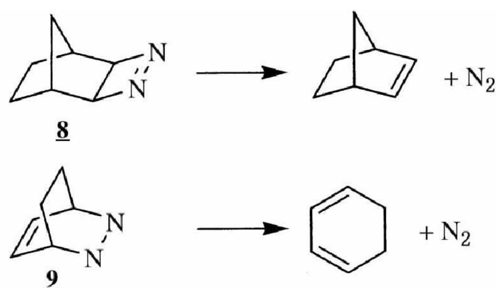
5-11 在碱性条件下,乙酰丙酮和二硫化碳反应生成双硫负离子 **4**,**4** 与碘甲烷经亲核取代反应生成 **5**;而 **4** 和烯丙基氯反应时只生成少量"正常"的化合物 **6**,主要产物则为化合物 **7**。请分析这种反应性差异的原因。



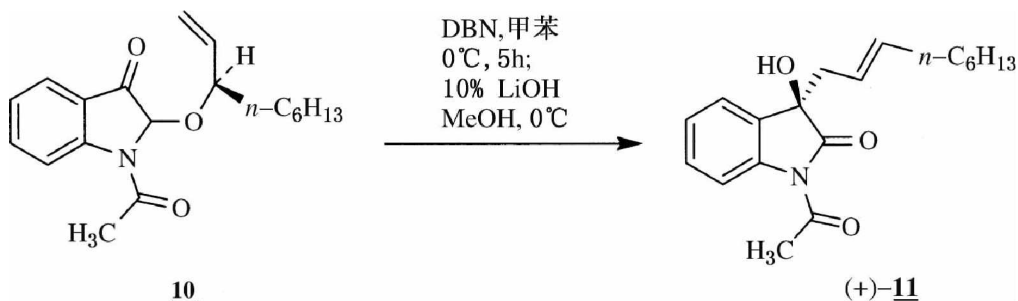
5-12 试说明下列反应从反应物到产物的过程。



5-13 在−78℃时,**9** 的热分解比 **8** 快 10^{22} 倍。请问造成这种分解方式和速度差异的原因为何。



5-14 从化合物 **10** 出发经重排及后处理后得到(+)-**11**。虽然产率可达 98%,但 *ee* 却仅为 32%。分析重排的立体选择性不高的原因。



参 考 文 献

[1] a) Woodward R B, Hoffmann R. *The Conservation of Orbital Symmetry*. Now York: Academic Press, **1970.** b) Bellamy L J. *Introduction to Conversation of Orbital Symmetry*. London: Longman, **1974.** c) Gill G B, Willis M R. *Pericyclic Reactions*, London: Chapman & Hall, **1974.** d) Gilchrist T L, Storr R C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*. Cambridge: Cambridge University Press, **1972.**

[2] a) Woodward R B, Hoffmann, R. *J Amer Chem Soc*, **1965**, *87*: 395. b) Woodward R B, Hoffmann R. *J Amer Chem Soc*, **1965**, *87*: 2511. c) Hoffmann R, Woodward R B. *J Amer Chem Soc*, **1965**, *87*: 2546. d) Hoffmann R, Woodward R B. *J Amer Chem, Soc*, **1965**, *87*: 4388. e) Hoffmann R, Woodward R B. *J Amer Chem Soc*, **1965**, *87*: 4389.

[3] Marvell E. *Thermal Electrocyclic Reactions*, New York: Academic Press, **1980.**

[4] Woodward R B, Hoffmann R. *Angew Chem Ent Ed Engl*, **1969**, *8*: 781.

[5] Longuet-Higgins H C, Abrahamson E W. *J Amer Chem Soc*, **1965**, *87*: 2045.

[6] Kammermeier S, Jones P G, Herges R. *Angew Chem*, **1996**, *108*: 470.

[7] Walba D M, Richards R M, Haltiwanger R C. *J Amer Chem Soc*, **1982**, *104*: 3219.

[8] Liu R S H. *J Amer Chem Soc*, **1967**, *89*: 112.

[9] Hart R, Heller H G. *J Chem Soc Perkin Trans* 2, **1979**:411.

[10] Habermas K L, Denmark S E, Jones T K. *Org, Reactions*, **1994**, *45*: 1.

[11] Giese S, West F G. *Tetrahedron*, **2000**, *56*: 10221.

[12] Markgraf J H, Finkelstein M, Leonard K J, Lusskin S I. *J Chem Educ*, **1985**, *62*: 265.

[13] Schleyer P v R, Su T M, Saunders M, Rosenfeld J G. *J Amer Chem Soc*, **1969**, *91*: 5174.

[14] Havinga E, Schlatmann J L M A. *Tetrahedron*, **1961**, *16*: 146.

[15] a) Berson J A. *Acc Chem Res*, **1972**, *5*: 406. b) Berson J A, Holder R W. *J Amer Chem Soc*, **1973**, *95*: 2037. c) Berson J A, Salem L. *J Amer Chem Soc*, **1972**, *94*: 8917. d) Borden W T, Salem L. *J Amer Chem Soc*, **1973**, *95*, 932.

[16] Andrews G D, Baldwin J E. *J Amer Chem Soc*, **1976**, *98*: 6705.

[17] Smith M B, March J. *March's Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms and Structure*, 5th. John Wiley & Sons Inc, **2001**: 1444.

[18] a) Rhoads J J, Raulins N R. *Org. React*, **1975**, *22*: 1. b) Bennett G B. *Synthesis*, **1977**: 589.

[19] Hudlicky T, Fan R, Reed J W, Gadamasetti K G. *Org Reactions*, **1992**, *41*: 1.

[20] Vogel E. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1963**, *2*:1.

[21] Gunthet H, Pawliczek J B, Ulmen J, Grimme W. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1972**, *11*: 517.

[22] a) Schröder G, Oth J F M, Merényi R. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1965**, *4*: 752. b) Schröder G, Oth J F M. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1967**, *6*: 414. c) Paquette L A. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1971**, *10*: 11. d) Scott L T, Jones M Jr. *Chem Rev*, **1972**, *72*: 181.

[23] a) Schröder G. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1963**, *2*: 481. b) Schröder G. *Chem, Ber*, **1964**, *97*: 3140. c) Merényi R, Oth J F M, Schröder G. *Chem Ber*, **1964**, *97*: 3150. d) Huang Y, Macura S, Ernst R R. *J Amer Chem Soc*, **1981**, *103*: 5327.

[24] Lutz R P. *Chem Rev*, **1984**, *84*: 205.

[25] a) Widmer, et al. *Helv Chim Acta*, **1973**, *56*: 75. b) Dauben W G, Chollet A. *Tetrahedron Lett*, **1981**, *22*: 1583.

[26] Paquette L A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*: 13971.

[27] a) Evans D A, Baillargeon D J, Nelson J V. *J Amer Chem Soc*, **1978**, *100*: 2242. b) Evans D A, Nelson J V. *J Amer Chem Soc*, **1980**, *102*: 774.

[28] Hart D J, Tsai Y M. *Tetrahedron Lett*, **1981**, *22*: 1567.

[29] Overman L E, Kakimoto M A. *J Amer Chem Soc*, **1979**, *101*: 1310.

[30] a) Ziegler F E. *Chem Rev*, **1988**, *88*:1423. b) Wipf P. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost B M, Fleming I. Eds, Pergamon, **1991**, *5*: 827. c) Ito H, tagichi T. *Chem Soc Rev*, **1999**, *28*: 43.

[31] Chai Y, Hong S-p, Lindsay H A, McFarland C, Mcintosh M C. *Tetrahedron*, **2002**, *58*: 2905.

[32] a) Oppolzer W. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergmon, **1991**, *5*: 315. b) Weinreb S M. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergmon, **1991**, *5*: 401. c) Boger D. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergmon, **1991**, *5*:451.
[33] Muller F, Mattay. J *Chem Rev*, **1993**, *93*: 99.
[34] Sustmann R. *Tetrahedron Lett*, **1971**:2721.
[35] Petrzilka M, Grayson J. *Synthesis*, **1981**: 753.
[36] Garst M E, Dolby L J, Esfandiari S, Okrent R A, Avey A A. *J Org Chem*, **2006**, *71*: 553.
[37] Coffman D D, Barrick P L, Cramer R D, Raasch M S. *J Amer Chem Soc*, **1949**, *71*: 490.
[38] a) Crimmins M T, Reinhold T L. *Org Reactions*, **1993**, *44*: 296. b) Bach T. *Synthesis*, **1998**:683.
[39] a) Hyatt J A, Raynolds P W. *Org Reactions*, **1994**, *45*: 159. b) Baik T G, Luis A L, Wong L C, Krische M J. *J Amer Chem Soc*, **2001**, *123*:6716.
[40] Pellissier H. *Tetrahedron*, **2007**, *63*:2363.
[41] Sustmann R. *Tetrahedron Lett*, **1971**: 2717.
[42] Dietrich H, Fernández R, Lassaletta J M. *Synlett*, **2005**: 2899.
[43] Gothelf K V, Jørgensen K A. *Chem Rev*, **1998**, *98*: 863.
[44] Bala K, Hailes H C. *Synthesis*, **2005**: 3423.
[45] a) Oppolzer W. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1984**, *23*: 876. b) Kagan H B, Riant O. *Chem Rev*, **1992**, *92*: 1007.
[46] Grieco P A, Collins J A, Handy S T. *Synlett*, **1995**, 1155.
[47] Buonora P, Olsen J-C, Oh T. *Tetrahedron*, **2001**, *57*: 6099.
[48] a) Tieze L F, Kettschau G. *Stereosel Heterocycl Synth*, **1997**, *189*: 1. b) Boger D L. *Tetrahedron*, **1983**, *39*: 2869. c) Buonora P, Olsen J C, Oh T. *Tetrahedron*, **2001**, *57*: 6099.
[49] Yao S, Roberson M, Reichel F, Hazell R G, Jørgensen K A. *J Org Chem*, **1999**, *64*: 6677.
[50] Guillon J. *Synlett*, **2002**: 1249.
[51] a) Winkler J D. *Chem Rev*, **1996**, *96*:167. b) Marsault A, Toró A, Nowak P, Deslongchamps P. *Tetrahedron*, **2001**, *57*: 4243.
[52] a) Oppolzer W. *Pure Appl Chem*, **1981**, *53*: 1181. b) Mackewitz T W, Regitz M. *Synthesis*, **1998**: 125. c) Johnson J S, Evans D A. Acc Chem Res, **2000**, *33*: 325. d) Dubac J, Laporterie A. *Chem Rev*, **1987**, *87*: 3194.
[53] Jenner G, Salem R B, El'yanov B, Gonikberg E M. *J Chem Soc*, *Perkin Trans* 2, **1989**: 1671.
[54] Nahm S H, Cheng H N. *J Org Chem*, **1986**, *51*: 5093.
[55] Snider R B, Ron E. *J Amer Chem Soc*, **1985**, *107*: 8160.
[56] Oppolzer W, Snieckus V. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1978**, *17*: 476.
[57] 张建恒,黄志镗. 化学进展, **1999**, *11*(2):129.
[58] Åkermark B, Ljungquist A. *J Org Chem*, **1978**, *43*: 4387.
[59] Rickborn B. *Org. Reactions*, **1998**, *53*: 223.
[60] Lemal D M, McGregor S D. *J Am Chem Soc*, **1966**, *88*: 1335.
[61] Blumenthal J H. *Myrcene sulfone hydrate*, US 3176022, **1965**.
[62] a) Ogliaruso M A, Romanelli M G, Becker E I. *Chem Rev*, **1965**, *65*: 261. b) Yankelevich S, Fuchs B. *Tetrahedron Lett*, **1967**: 4945.

6 有机光化学

光既有波动性，又有微粒性。根据量子理论，光能与频率有关，能量不同的光作用于有机分子时就会引起分子中不同结构层次运动状态的改变。光化学就是研究被光激发的化学反应[1]。很早以前人们就注意到有机物的光化学反应，但由于缺少适宜的光源和分离分析上的困难，有机光化学的研究进展一直不大，自20世纪60年代以来，这一情况有了很大改观。

光化学和热化学都属于化学领域。因此，可以用同样的一些基本理论来考虑和描述反应模式，如考虑分子中电子的分布及反应过程中电子的再组合来理解和认识化学变化过程，大体积基团的立体化学效应及服从热力学基本定律等等。光化学和热化学之间的主要区别在于分子在基态和激发态的电子分布和构型完全不同，从而导致极性，酸碱性等理化性质的差异。也就是说，光化学属于电子激发态化学，而热化学却属于基态化学。两类反应的不同表现在如下几个主要方面。首先，在基态情况下，热化学所需的活化能来源于分子碰撞，靠提高体系的温度可以达到，反应速率受温度影响大。而光化学反应所需的反应活化能靠吸收光子供给，获得的能量远超过热反应得到的。分子的激发态内能比较高，因此激发态反应的活化能一般较小。因而光化学反应受温度影响不明显，大多在室温或低温下就能发生，只要光的波长和强度适当就可。因此，很适宜用来研究在低温下得以稳定存在的活性中间体。其次，从反应结果来看，光反应产物种类和分布与热反应不同，这是因为热反应的通道不多，产物主要是经由活化能垒最低的那条通道。而光化学反应的机制较为复杂，分子先吸收光能后处于高能量状态，从而有可能产生不同的反应过渡态和活性中间体，得到热反应所得不到的某些产物，因此也是有机合成设计的新途径。但由于光反应的分子激发态理论上可有无穷个，而且高激发态分子的寿命很短，以至来不及发生化学反应时已回到低激发态和基态。因此，光化学反应中有实际意义的激发态大多数情况下只是能量相对较低的几个激发态。尽管如此，这些激发态所处的能量位置仍高于好几种反应通道所需的活化能，再加上激发态并非唯一的，故产物的复杂及多样性也是必然的了。一些化合物在基态和激发态的酸性强弱也会有所变化。如β-萘酚在基态和激发态的$\mathrm{p}K_\mathrm{a}$值分别为9和3，意味着β-萘酚在激发态时更易于离子化，酸性更强。β-萘胺的共轭酸在基态和激发态的$\mathrm{p}K_\mathrm{a}$值分别为4和-2，意味着β-萘胺在激发态时更易于失去质子，碱性更强。另一方面，热反应的平衡状态是热力学性质的，而光反应的平衡状态与光的强度相关。热反应的进行在恒温恒压下使系统的自由能降低，但不少光化学反应能使系统的自由能增加。

与加热一般只是提高分子运动的平均能量不同，光照可使处于基态的电子跃迁到内能很高的**激发态**，给定光波长的能量可比加热所能提供的能量大得多。如吸收1 mol波长为217 nm的紫外光，根据计算可得到552 kJ，这已大大超过一般C—C单键的键能346 kJ·mol^{-1}。因此有机分子吸收光后所具有的能量常足以使共价键断裂而引发化学反应。虽然高温加热也能提供较高的能量，但此时常会引发许多副反应使化学过程更为复杂，所以激发态的反应应以光照

为宜，而在基态进行的反应可以由加热方式引发。

6.1 有机光化学的基本概念[2]

6.1.1 激发态

有机光化学反应中，光作为化学变化的能源，反应吸收光能而得到活化，变为**激发态**(excited state)。它在形成之后开始引起反应。

光化学所用的光范围一般在可见光 700 nm 到紫外光 200 nm，光能与波长有如式(6－1)所示的关系：

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \tag{6-1}$$

式中，E 是能量，J；h 是 Planck 常数，为 6.02×10^{-34} J·s；ν 是吸收光的频率，单位为 cm^{-1}(波数)；c 是光速，真空中的光速是 2.998×10^{8} m/s；λ 是吸收光的波长，单位为 nm。从上式可以看出，光能大小是和波长成反比的。

要使光被吸收，分子必须有一个能量相当于来自发射源的光能量的吸收带(能级)，Grotthuss T von 和 Draper J M 指出，只有被分子吸收的光才能引起光化学变化。更确切地说，一个分子只有在吸收一个光子后，才可能发生光化学反应。体系吸收 1 mol 光量子后，其能量变化为：

$$E = \frac{6.023 \times 10^{23} \times 6.62 \times 10^{-34} \times 2.998 \times 10^{8}}{10^{-9} \times \lambda \times 10^{3}} = 1.20 \times 10^{5}\ \text{kJ}/(\lambda \cdot \text{mol})$$

有机化合物的电子吸收光谱通常有相当宽的谱带吸收，如常见的有几类有机化合物的一般吸收波长 λ(nm)：

烯(190～200)；共轭脂环二烯(220～250)；共轭环状二烯(250～270)；苯乙烯(270～300)；酮(270～280)；苯及芳香体系(250～280)；共轭芳香醛酮(280～300)；α、β-不饱和酮(310～330)。

可以使用许多光源，汞灯是最常用的，它主要辐射 254nm、313nm 和 366 nm 的光，使用滤光器能够控制光的组成，如用 Pyrex(硬质玻璃)，它能吸收较高能量的短波辐射，因此只有波长大于 300 nm 的光才会照射到反应物上。如需较高能量的辐射，可以使用石英玻璃为滤光器，它能透过 200 nm 的光。有时也采用可吸收特定波长范围的光的滤光溶液来控制照射到样品上的光的波长。

分子吸收光能的过程即为激发作用。分子由基态被激发到高能级的激发态，激发作用包括分子的旋转、振动和电子能级的变化。旋转能级的改变在远红外低能量区域，振动能级要比旋转能级大几十倍，位于红外区域范围内。电子能级的激发与分子轨道能级密切相关，即一个电子从一个分子轨道激发到另一个较高能级的分子轨道，它比振动能级又高出 10 倍以上。在可见光和紫外光区域，有机光化学就发生这一电子激发过程，当然它也伴随着旋转和振动能级的改变。波长更短的紫外光能够使分子失去电子而成为离子。

可以看出，波长在 200～700 nm 的光是有效的。有机分子的许多键能在这一范围内，因而光激发的有机反应是有效的。要注意的是并非每一个被分子吸收的光子都能引发化学变化，这些激发作用产生的能量也会由于荧光、磷光或分子碰撞而损失，不引发反应。

处于基态分子中的电子一般在成键或非键轨道中都是自旋配对的。激发可以使电子从一个分子轨道激发到一个较高能量的分子轨道。如$\sigma\rightarrow\sigma^*$、$n\rightarrow\sigma^*$、$n\rightarrow\pi^*$、$\pi\rightarrow\pi^*$等。$\sigma\rightarrow\sigma^*$和$n\rightarrow\sigma^*$跃迁需要比较高的能量,其所需辐射波长通常比200 nm小。如乙烷吸收光能后发生的电子跃迁只能在占有σ成键轨道和空的σ^*反键轨道之间,而要形成这样的$\sigma\rightarrow\sigma^*$跃迁,波长将降低到150 nm左右才行,这已进入了真空UV区段(空气能吸收200 nm以下的光,故在这个区域必须用真空系统)。到目前为止,绝大多数有机光化学反应都是通过$n\rightarrow\pi^*$和$\pi\rightarrow\pi^*$跃迁进行的。

乙烯有一个π键,它的最高占有分子轨道(HOMO)是π成键轨道,最低空轨道(LUMO)是π^*反键轨道。乙烯吸收190 nm的光即导致$\pi\rightarrow\pi^*$激发态的跃迁。

丁二烯的四个π分子轨道中,最低的两个已占轨道是π轨道,能量比较高的两个是未占空轨道,它吸收220 nm的光即导致π_2(HOMO)$\rightarrow\pi_3^*$(LUMO)跃迁。更明确的描述为$\pi_2^2\rightarrow\pi_2^1\pi_3^{1*}$,其他能量更高一点的$\pi\rightarrow\pi^*$跃迁如$\pi_1\rightarrow\pi_3^*$,$\pi_2\rightarrow\pi_4^*$等也都是可能的,只是在更短的光波处吸收。

π体系的共轭程度越大,则HOMO和LUMO之间的能量差越小,吸收光的波长亦越长。如蒽可以吸收可见紫外光(380 nm),出现黄色。

激发态具有不同的**多重态**。多重态指在强度适当的磁场影响下化合物在原子吸收和发射光谱中谱线的数目,即电子状态多重性M,激发态呈现$(2S+1)$条谱线;$M=2S+1$。S是体系内电子自旋量子数的代数和,自旋量子数可以是$+\frac{1}{2}$或$-\frac{1}{2}$,根据Pauli不相容原理,两个电子在同一个轨道里必须是自旋配对的,即一个电子的自旋量子数是$+\frac{1}{2}$(用↓表示),同一轨道内另一个电子的自旋量子数必定是$-\frac{1}{2}$(用↑表示)。因此,同一个分子轨道内所有电子都是配对的(用↓↑表示),自旋量子数的代数和等于零。多重态M是1的分子称**单线态**;用符号S表示,即分子内的所有电子都是配对排置的,大多数的分子在基态时都是单线态。但也有例外,最明显的如氧在基态时是**叁线态**。叁线态用符号T表示。叁线态分子中除所有配对电子外,还有两个自旋量子数相同的电子配置。

一个电子被激发到能级较高的轨道时,如果其仍然保持自旋方向不变,所有电子仍然再配对,体系将处于激发单线态。如果被激发的电子在激发时自旋方向发生了改变,不再配对,成为↑↑或↓↓,自旋量子数之和为1,电子状态多重性M等于3,体系成为激发叁线态[3]。叁线态也可定义为具有偶数个未成对电子的顺磁性物质,并有来自电子自旋相互作用产生的一组三个类似的电子能级,这三个不同的电子能级,在某些条件下可以观察到它们之间的跃迁,总起来称为叁线态。基态分子的电子能量最低,单线态和叁线态的基态分别用S_0和T_0表示,把一个电子从HOMO激发到LUMO时吸收量少的能量(所需光的波长较长),形成的激发态是第一激发态,第一激发单线态和叁线态的形式分别用S_1和T_1表示。从HOMO激发一个电子到比LUMO再高能级的轨道,产生比S_1或T_1能级更高的激发态,对于这些激发态人们依能级提高的次序分别用S_2,S_3…和T_2,T_3…表示。光化学中一般涉及的是能量最低的激发态S_1或T_1。

6.1.2 电子激发的选择定则

比较激发的单线态和叁线态的电子状态可以看出,尽管电子处于同样的两个能量相同的轨道上,但前者电子自旋相反有较大的排斥,而后者电子自旋平行。因此多数情况下叁线态的

能量比单线态能量低，正如 Hund 规则所指出的，在原子(分子)中电子的稳定排列是具有最大的自旋多重性。

电子跃迁过程非常迅速($\sim 10^{-15}$ s)比分子振动($\sim 10^{-13}$ s)所需时间少得多，跃迁后电子状态虽有改变但原子核的运动在这样短的时间内还来不及跟上而保持原状。也就是说，分子激发的瞬间原子核的位置不会发生改变。由于电子跃迁存在于由任何基态的振动能级到任何激发态的振动能级，引起电子跃迁所需的能量在一个有限的范围内变动，故得到一个宽的吸收带。光的吸收符号 **Lambert-Beer 定律**，如式 6-2 所示：

$$\lg \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot c \cdot l \qquad (6-2)$$

式中，I_0 和 I 为入射光和透过光强度；ε 为摩尔消光系数，其数值大小反映出吸收光的物质的特性及电子跃迁的可能性或反映出某一化合物吸收给定光波长的效率；c 是吸收光的物质的浓度(mol/L)；l 是溶液的厚度(cm)；A 称为吸收度或光密度。

分子中一个电子的激发形成单线态或叁线态，其决定因素好像与外加能量有关，但实际情况并非如此。在一定能量条件下电子能级的激发受到某些**禁忌规则**(forbidden transition rule)支配，其中较主要的有两点[4]。首先是自旋禁忌跃迁，即所有自旋守恒的激发过程是允许的，如 $S_0 \rightarrow S_1$，$T_0 \rightarrow T_1$ 等，而所有光激发的电子自旋状态改变的跃迁是不允许的(碰撞激发不在此例)，如 $S_0 \rightarrow T_1$ 等。这是因为当电子自旋方向改变时将涉及电子自旋角动量的改变，这种改变会破坏角动量的守恒定律。但事实上有时候会观察到违反这一禁忌的跃迁，这是由于该规则是基于纯的电子状态计算得来，实际上所给定的单线态或叁线态的真正状态还包括其他状态的某些混合性质。这种混合性是由于电子自旋向量及振动角动量向量之间的相互作用所引起的，称为自旋轨道偶联。如 T_1 更精确的描写应为大部分是 T_1，另有小部分的 S_0，S_1 和 T_2 及其他可能的激发态等等。磁场、重原子和顺磁性物质的存在等均会增加电子状态的复杂性，但遵守选择规则的跃迁将产生很强的吸收带(ε 较大)，不遵守选择规则的跃迁不会发生或发生的概率很低(约 10^{-5})，在光谱中显示很弱的吸收带(ε 很小)。第二条较主要的跃迁禁忌规则为对称禁忌跃迁。属于这类跃迁的分子有对称中心，分子轨道通过其对称中心进行反射，位相符号没有改变是为对称的(g)，若为反对称(μ)，符号改变。从 $\mu \rightarrow g$ 或 $g \rightarrow \mu$ 的跃迁是允许的。而从 $\mu \rightarrow \mu$ 或 $g \rightarrow g$ 是对称禁阻的，即这样的电子跃迁是不允许的。如乙烯的 π 轨道属于 μ，π^* 轨道属于 g，所以乙烯的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 是允许的。此外，轨道的空间因素，也影响电子跃迁的有效性，即两个跃迁间的轨道能否在空间重叠也是一个影响因素。空间相同的轨道之间跃迁是允许的，空间不同的轨道之间的跃迁是禁阻的。重叠得多，如 $\pi \rightarrow \pi^*$，电子的跃迁是允许且易于发生的，大多数的跃迁是 $S_0 \rightarrow S_1$，因此 S_1 激发态是很重要的，通过它再发生各种物理和化学过程。

6.1.3 激发态行为

一个分子从基态升到能量不同的能级较高的多重激发态时，意味着此时分子的能量比基态的能量高。因此会具有比基态短得多的寿命。一般单线态的寿命为 $10^{-9} \sim 10^{-5}$ s(大致与 $10^{-5}/\varepsilon$ 相当)，叁线态的寿命稍长，达 $10^{-5} \sim 10^{-3}$ s，反映出自旋反转会伴随活性降低。因此，激发态的分子比较活泼，有很快转回基态或同时发生化学反应或物理变化的趋势，这个过程又统称为弛豫。对大多数有机分子来说，电子激发态有以下几种类型：$\sigma \rightarrow \sigma^*$，对于分子中没有 n

或π电子的烷烃只能有这种激发，它需要最高能量，位于远紫外区；$n\rightarrow\sigma^*$，醇、胺及醚类等化合物可见到此类激发形式，它位于一般的紫外区；$\pi\rightarrow\pi^*$，主要存在于烯烃和羰基化合物如酮、酯之中；$n\rightarrow\pi^*$，醛、酮和酯类化合物的激发形式多含有此类。

除了发生化学反应外，激发态将通过下面三个光物理过程失去激发能。

1）辐射去活化　这是电子状态之间的辐射降级过程。有两种类型的辐射去活化：一种是**荧光**(fruorescence)($h\nu f$)，它由激发单线态发射产生；另一种是**磷光**(phosporescence)($h\nu p$)，它是从激发叁线态发射产生的。发射荧光是一个自旋允许的过程，如果在激发单线态中振动能级间隔和在基态中的相同，则荧光光谱的谱带是镜影关系。但实际情况由于偶极分布的不同、几何构型的不同及溶剂效应等都会改变这种关系。和 $S_1\rightarrow S_0$ 发射的荧光相比，磷光是长寿命的经 $T_1\rightarrow S_1\rightarrow S_0$。发射的磷光常出现在波长比较长的区域，这是一个自旋禁阻的过程，因此磷光辐射过程相当慢，可延续数秒。而观察荧光和磷光是鉴别存在何种激发态的最直接的方法。

2）非辐射去活化过程[5]　非辐射去活化过程中分子的激发态能量以振动(热)能方式传递给周围分子。该过程也有两种类型，一种是某个状态向具有同样多重性的另一个状态间的转化，如 $S_2\rightarrow S_1$，这种转化称为**内部转化**(internal conversion，IC)。这是一个等能过程；另一种为系间窜越(ISC)，这是由一种状态转换为具有不同多重性的另一种状态，也不损失能量，如 $S_1\rightarrow T_1$。

3）分子之间借碰撞而传递损失能量　该过程称为**振动阶式消失**(vibrational cascade，VC)。振动阶式消失也称振动弛豫，它比包括电子跃迁的分子内过程快几个数量级。包括电子态变化的大多数去活化过程发生于低振动能级，如荧光从第一激发单线态的最低振动能级发出。所有这些激发态放出能量的过程可用 Jablonski 图来表示(图 6－1)。

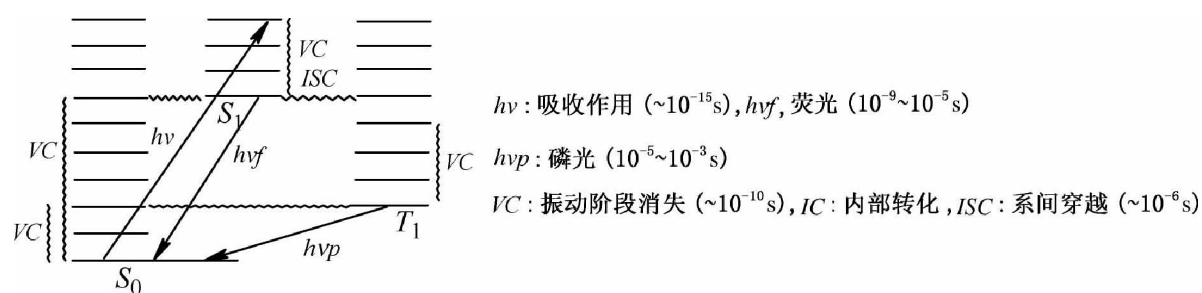
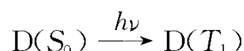


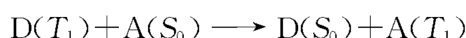
图 6－1　Jablonski 模式图

由于叁线态分子在体系中比激发单线态分子存在的时间长，叁线态分子和其他分子碰撞的概率也高。相应地，在其他因素相同的情况下，叁线态分子比单线态分子发生光化学反应的概率高，这在光化学里是非常重要的[6]。一般，辐射的去活化发生于激发态的较低振动能级，发射的能量少于吸收的能量，即发射光谱的波长较吸收光谱长，偶尔也有相反的情况，此时由于在去活化作用发生之前激发态得到热能而移到较高的振动能级。在内部转化过程中，形成的转化状态最初处于高振动能级，然后经快速的振动阶式消失(～10^{-10} s)降低到最低振动能级。系间窜越则提供了生成叁线态的最有利途径，当叁线态和单线态能量相仿时，系间窜越是最有效的。如此产生的叁线态具有较高的振动能级，随之也发生振动阶式消失，因为最稳定形式的叁线态在能量上要比单线态低，故从 $T_1\rightarrow S_1$ 的系间窜越过程是不可能的。系间窜越的难易程度和效率与化合物的结构有关，激发单线态的寿命越长，越易发生系间窜越，如羰基化

合物常靠此途径得到叁线态的增殖作用。

上面介绍的主要是处在电子激发态的分子通过分子内部发生的能量消失过程。除此之外，激发态失活的另一个途径发生于分子间的过程，单线态和叁线态都能通过相互碰撞传递能量而回到基态，同时能量接受体上升到激发态。如供体分子 D 吸收光能变成叁线态 T_1，然后 T_1 态分子又把能量转移给体系中的另一个受体分子 A，使 A 成为 T_1 态分子而 D 分子本身又失活成为基态分子。

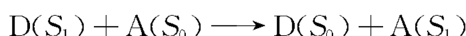




这一过程也称为**敏化**过程[7]，而激发态分子发生了去活化作用，即在能量传递过程中反应物从光所得到的激活能量并没有来得及发生光化学反应就因被别的分子夺走而散失在周围环境中，这种作用也称为猝灭作用。敏化和猝灭这二者常同时存在且在光化学反应中起着重要的作用。由于系间窜越的难易程度和化合物有关，许多化合物如烯烃不能通过本身的系间窜越来实现叁线态增殖，但是它们常常可以通过同其他处于叁线态的不同种分子间发生碰撞从而实现能量转移来得到，在该能量转移中总电子自旋和角动量不变。激发态能量给予体分子 D（敏化剂）和基态接受体分子 A（猝灭剂）之间可能有三种能量转移方式。



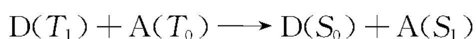
1）电子自旋守恒过程中的单线态敏化过程：



2）叁线态敏化过程：



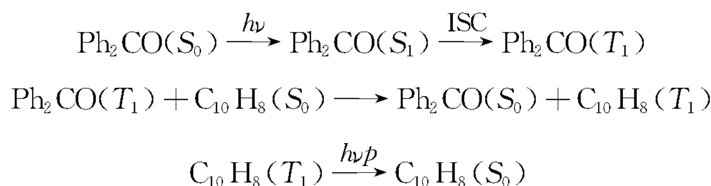
3）猝灭作用（quenching），叁线态猝灭剂如氧将敏化剂猝灭为基态：



当反应物分子本身的系间窜越无效，第 2)条途径所示的利用分子碰撞作用的能量转移是得到反应物分子叁线态增殖的最好方法。上述几种发生能量转移的过程中，D 即是**光敏剂**（photosencitizer），一个光敏剂首先自己能被光辐射激活，在体系中有一定的浓度。在实验条件下光敏剂比反应物更有效地吸收足够量光子，并把自己激发的能量传递给反应物。作为一个理想的敏化剂，应该符合下列几个条件：首先，它的系间窜越效率必须是高的，以避免单线态能量传递的复杂性而主要发生叁线态的能量传递；其次，其叁线态应有足够长的寿命和足够高的浓度，使其有足够的时间在体系中与反应物分子发生碰撞，完成能量传递（～10 mmol/L，～10^{-6} s）；再则，它的叁线态能量要比反应物受体叁线态能量高约 17 kJ · mol^{-1} 以上，否则敏化剂是没有能力与受体之间发生能量传递的。当然，光敏剂在所用的光反应条件下还应该是化学性质稳定的；它和受体不会吸收同一区域的光以避免相互竞争吸收；不会参加化学反应或对参与的化学反应不会造成有害的副反应。

二苯酮是一个很好的叁线态光敏剂，其叁线态能量高（287 kJ · mol^{-1}），可以使许多不同类型的分子光敏化。它的系间窜越效率可高达 100%。另一些醛、酮之类的化合物也能较好满足光敏剂应具备的条件。以波长 366 nm 的光照射萘和二苯酮的混合物，只有二苯酮吸收该

光能，萘不受影响，然而却能够观察到萘发出的磷光，说明最初二苯酮吸收的光照通过系间窜越转移给了萘。这一能量转移可用下式表示：



$$Ph_2CO(S_0) \xrightarrow{h\nu} Ph_2CO(S_1) \xrightarrow{ISC} Ph_2CO(T_1)$$

$$Ph_2CO(T_1) + C_{10}H_8(S_0) \longrightarrow Ph_2CO(S_0) + C_{10}H_8(T_1)$$

$$C_{10}H_8(T_1) \xrightarrow{h\nu p} C_{10}H_8(S_0)$$

一个分子形成了激发态，就为光化学反应作好了准备，但是激发态分子仍然可能发生其他的竞争途径使之变回到未起反应的起始物。如前面提到的辐射荧光和磷光，而能量一旦以光的形式辐射出去，反应物不再处于激发态，自然也就不会发生光化学反应了。激发态能量也能以振动热能方式将能量转移给周围分子而不发生光辐射；此外，激发态亦会被猝灭，即反应物的光激发态将能量转移给溶液中的其他分子而丧失活性，这种分子即是猝灭剂。猝灭剂常使光激发的分子失去活性，降低光化产率。例如二苯酮和异丙醇通过光化学反应还原为二聚体苯片呐醇，若在溶液中存在萘，则产率大为降低，这即是由于萘在该反应中猝灭了二苯酮激发态 T_1 之故。

由于存在着这些竞争过程，因此不是每一个被激发的分子都能发生光化学反应的，发生反应的分子数与被激发分子数的商，称为**量子产率**(quantum yield)(ϕ)：

$$\phi = \frac{\text{单位时间单位体积发生反应的分子数}}{\text{单位时间单位体积所吸收的光子数}} = \frac{\text{产物的生成速率}}{\text{所吸收辐射的强度}}$$

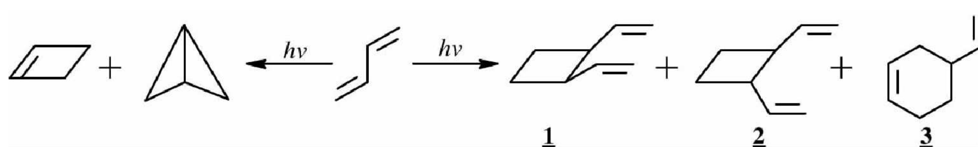
ϕ 的大小与反应物的结构及反应条件如温度、压力、浓度等有关。在大多数非链锁光化学反应中，ϕ 的数值为 0～1，1 意味着每一个被激发的分子(它等于被吸收的光量子数)都变成了反应产物，如 ϕ 为 0.01，这说明每 100 个被激活的分子中只有一个分子起了光化学反应，其他的被激活分子通过辐射或非辐射途径衰退到基态，使量子产率很低。这类反应一般消耗光能较多，不太适于工业应用。也有量子产率在 1 以上的反应，如在链反应中，一次光激发反应引发一系列反复进行的反应结果是每一个光子的吸收可以产生多个产物分子，如烷烃的自由基氯化反应 ϕ 约为 1×10^5。

量子产率与化学产率是两个不同的概念，前者指光能的消耗效率，后者则与反应原料的消耗相关。

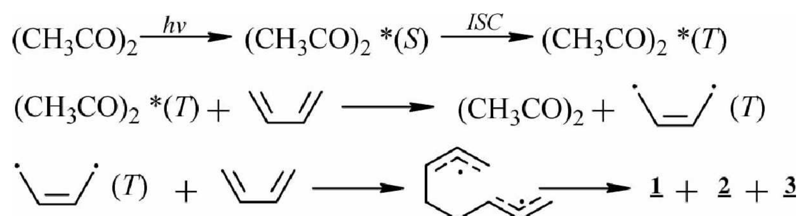
6.1.4 激发态分子的反应

由于激发态分子的电子结构有很大的改变，它们的单线态和叁线态的几何构型及能量状态完全不同，它们的光化学反应结果和过程也是完全不同的。能够测得顺磁共振谱是在反应过程中存在有叁线态分子的直接证据之一。此外，反应若能被氧、二烯等叁线态猝灭剂所减慢以致不发生的话，也说明反应过程是包括叁线态激发态分子。如果反应对叁线态猝灭剂不敏感，且在光敏剂存在时会形成其他不同的产物时，则可推断反应是由单线态引发的。

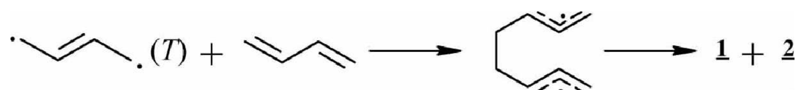
丁二烯直接光解时生成闭环反应的产物，用波长大于 400 nm 的可见光辐射时，无光反应引发的二聚，而同样情况下只要加入少量丁二酮就能发生下述二聚反应[8]。



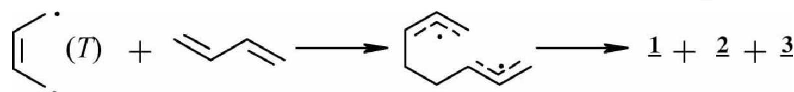
因为丁二烯不吸收大于400 nm的光辐射，而丁二酮是能吸收这一波长的光的。它被激发为能量给予体并将能量传给丁二烯，使后者激活为叁线态分子而发生光化学反应。丁二酮由基态到单线激发态吸收 440 nm 的光，相当于 272 kJ·mol^{-1}，与它的第一叁线态的能量230 kJ·mol^{-1}相差很小，易于发生系间窜越，而且它的叁线态寿命较长，有足够的时间向丁二烯转移能量，当丁二酮浓度足够大时能够使丁二烯激活。丁二烯常态下 *s*-顺型占 2.5%，其叁线态能量为 230 kJ·mol^{-1}；*s*-反型占 97.5%，其叁线态能量为 251 kJ·mol^{-1}，而其单线态能量为 477 kJ·mol^{-1}，叁线态的能量远比单线态低，由于敏化剂丁二酮和反应物 *s*-顺型丁二烯之间叁线态能量相等，这就提供了由丁二酮的叁线态向丁二烯提供能量使其到达叁线态的转移条件。丁二烯二聚中间体的能量约 220 kJ·mol^{-1}，比 *s*-顺型丁二烯的叁线态还低，所以从激发态丁二酮到丁二烯的叁线态及其二聚体，这一连串过程都不用外加能量而可使光化学反应得以顺利进行。



二聚体产物的分布比例随光敏剂不同而不同。二苯酮和苯乙酮的叁线态能量为289 kJ·mol^{-1}和 350 kJ·mol^{-1}，因此它们也能用于激活 *s*-反型丁二烯分子到叁线态。由于各种激发态中底物被激活的几何形态不同，产物的结构也不同，如 *s*-反型丁二烯的叁线态与其基态作用得到的中间体中两个烯丙基自由基都处于反式状态：



在上面的情况下两个双自由基难以环化成为环己烯衍生物，*s*-顺型丁二烯的叁线态和 *s*-反型丁二烯基态作用得到一个顺式烯丙基，能够产生环己烯衍生物 **3**：



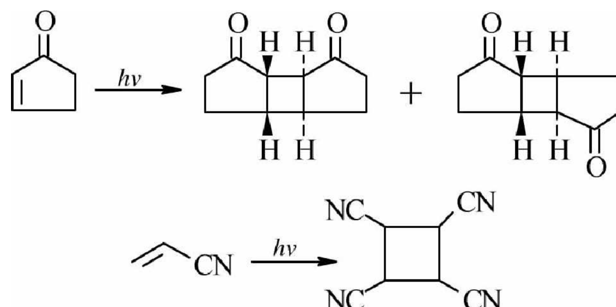
使用不同的光敏剂后得到的产物分布情况如下：

光敏剂	**1**	**2**	**3**
苯乙酮	19	78	3
二苯酮	18	80	4
丁二酮	13	52	35

可以看出，在丁二烯的光敏二聚反应中，顺和反-丁二烯的两种构象异构体生成两种形态的叁线态，它们不能互相转变，与关环形成环丁烷的空间要求不同，关环形成环己烯衍生物的过程与烯丙基的空间构型密切相关。叁线态能量大的光敏剂使丁二烯主要得到环丁烷衍生物

而很少得到环己烯衍生物，叁线态能量小的光敏剂更有利于 s-顺型丁二烯分子激发，使反应可以生成较多的环己烯衍生物。

下面两个反应体系中若存在 1，3-戊二烯则都不能够进行反应[9,10]。



反应由于二烯类化合物的存在而受到抑止，这表明反应是经过叁线态过程的。除二烯外，氧也是一个最普遍适用的叁线态猝灭剂。将氧激发到它的最低单线激发态只需 95 kJ·mol^{-1}，它由简并 π 反键轨道上电子自旋反转而配对产生，是一个非常有效的过程，所需能量比绝大多数有机分子的叁线态能量低（苯和蒽的 E_1 分别为 357 kJ·mol^{-1}和 176 kJ·mol^{-1}）。实验表明，基态氧在每次发生分子碰撞时都能猝灭叁线态丙酮。基态氧有时也会猝灭激发态的单线态，此时产生的单线态氧常常改变反应过程。

许多重要的光化学反应在光敏剂存在下进行，其中能量的转移过程是较为复杂的，它可以传递给反应物，也能传递给不能发生反应的猝灭剂，使用同样的光敏剂在不同的反应条件下也会导致完全不同的反应结果。

有机分子吸收光后能产生三类用通常的热反应得不到的活化分子，即电子激发的单线态、叁线态及常见的振动“热”基态。人们之所以对光化学反应感兴趣主要原因在于激发态分子是具有较高内能的，由于电子占有了反键轨道，使某些在基态条件下不能实现的化学转变过程和高度吸热的反应也成为可能。在大部分基态的热反应中只涉及单线态反应，而在光化学反应中则还能实现叁线态的反应，产生一些在热反应中不可能生成的活性中间体来实现新的反应。处于激发态的分子振动能级极大，它的平衡核间距比基态的平衡核间距大得多，化学键断裂，被激发的分子离解，成为两个比较小的分子或两个游离基，由于光解形成的游离基处于激发态而与由其他途径形成的游离基性质有所不同。

光化学反应的过程有两条可能的途径：分子吸收光子后到达激发态，而后在与基态势能非常接近的地方回到基态，生成另一种基态结构并随着基态势能面到达产物。这种过程被称为**非绝热光反应**或**热基态反应**，是光化学反应的典型；第二条途径是分子吸收光子到达激发态后随着激发态势能面到达产物的激发态，而后给出一光子后回到产物基态。这种过程被称为**绝热光反应**。此外，大量研究结果表明，光激发是使分子到达激发态的最有效手段，但并非唯一手段。通过热化学方法也可以产生激发态分子，然后沿着激发态势能面到达产物的激发态，给出一光子后也回到产物基态。这种过程被称为化学发光过程，也称**黑暗中的光化学**。

光化学反应常可明显地被分成初级过程和次级过程。初级过程中分子吸收一定波长的光，成为激发态分子，解离后生成各种自由基、原子等中间体，而后引起次级反应生成各种产物。影响光化学反应的主要因素包括以下几个方面：光的波长及光源的选择决定了被激发的分子形态和可能的断键位置；光的辐射强度是光化学反应速率的主要决定因素，某些光化学反应速率与反应物浓度无关。大多数光化学反应在液相中进行，故选择合适的溶剂也需注意。

此外，虽然初级光化学反应对温度变化的影响很小，但如果在随后的非光化学反应步骤中有决速步骤，也可以看到温度的影响与一般热化学反应相似。

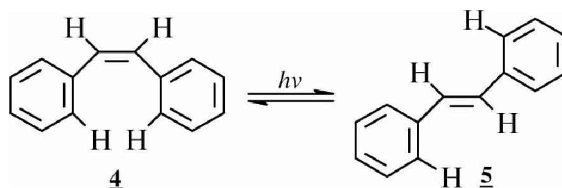
光化学反应远比热化学反应复杂，有许多影响因素，单线态或叁线态的反应也不同。某些热禁阻的反应可由光反应来实现，但也并非都是如此。轨道对称守恒原理在较复杂的体系中往往并不适用于光化学反应。

6.2 烯烃的光化学

6.2.1 顺反异构化反应

烯烃的系间窜越效率较低，因此其叁线态的反应常借助于光敏剂的存在。烯烃经热反应异构化为顺或反式异构体时主要得到一个较大比例的热力学上更稳定的反式异构体，光反应的结果却不一样[11]。

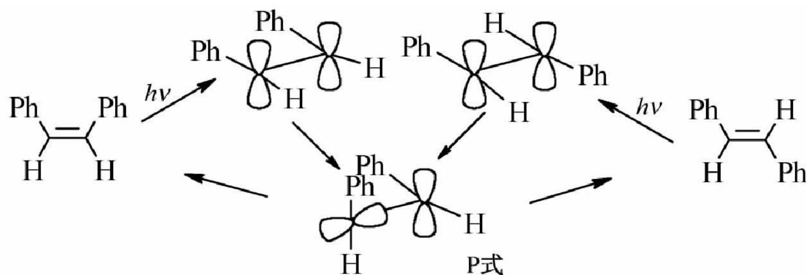
光照通常导致顺-/反-烯烃异构体的快速互变，这种异构化反应远快于烯烃其他类型的光反应，而且随后常再接着发生其他反应。对顺-、反-二苯乙烯的相互转变的研究为光引发顺反异构化提供了一个较好的范例[12]。



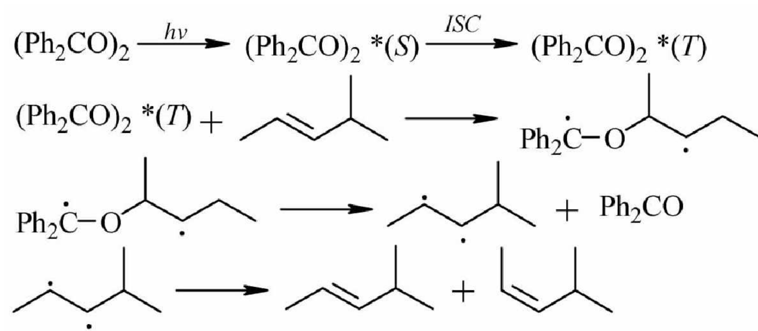
在 315 nm 光照下，无论继续多长时间，顺式 4 或反式 5 均产生 93%的顺式产物 4 和 7%的反式产物 5，这样的平衡状态被称为光稳定状态(photostationary state)。光稳定状态下的两个异构体的比例与热平衡状态下的比例不同。4 的消光系数 ε 为2 280，而 5 的为 16 300，这是由于在 4 中邻位苯上的两个氢之间非成键的相互作用引起共轭体系的空间障碍，产生一定的平面畸变，增加了体系的能量，这对分子的激发态的影响更为严重，从而引起能级之间更大的分离。消光系数的差别表明，反式异构体 5 将优先被激发，因它被异构化为顺式异构体的机会也比较多。如果顺-反和反-顺转变过程的量子效率相似(此处分别为 0.3 和 0.5)，则光稳定态时将含更多的在激发波长下消光系数比较小的化合物。如上例中的 4，这是烯烃的光激发态顺-反异构化反应的一般规律。

烯烃的光激发几何异构化是经过激发单线态还是叁线态尚无定则，二者均可。在激发态中两个双键 sp^2 碳原子将沿着 C—C σ 键作相对 90°的旋转使两个 p 轨道处于相互垂直的位置，烯烃的这种激发态的垂直构型常以 P 标识。顺、反两种异构体的相互转变都要经过这一 P 式。P 式的能量比顺或反式的叁线态能量都要低，其中反式的叁线态能量(205 kJ・mol^{-1})和 P 式较接近，顺式的(240 kJ・mol^{-1})相对较大。在敏化异构化反应中，敏化剂叁线态的能量要比顺或反式的叁线态能量都大，但若考虑到 P 式的存在，也可使用能量更低一点的光敏剂。从能量比较也可以看出激发反式所需能量低于顺式，故反式异构体被优先激发，平衡体系中富集更多的反式异构体的叁线态，经 P 式再去活化回到基态，使体系中含有较多的顺式异构体。使用不同的光敏剂，敏化异构化产物中各组成比例并不相同，如用芘(E_1 = 201 kJ・mol^{-1})为敏化剂，产物中顺式

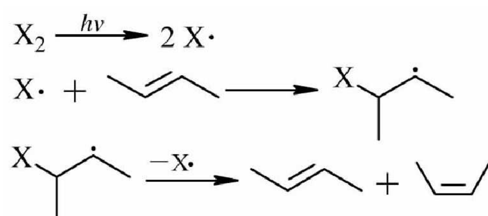
比例可达 92％，如用叁线态能量较大的苯乙酮为敏化剂，产物中顺式比例降为 59％。在直接照射时，若将光源波长过滤，使其发出的光能只能让混合物中能量较低的一个异构体被吸收，则能够促使它慢慢完全转变为另一种异构体。这样的过程也称为光促异构化，即光泵作用。



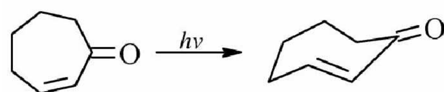
敏化异构化反应过程中除上述能量传递过程外，还可能发生另一种过程。由敏化剂对双键加成形成双基中间体；双基再分解为基态敏化剂和激发态受体，后者变为异构化产品。



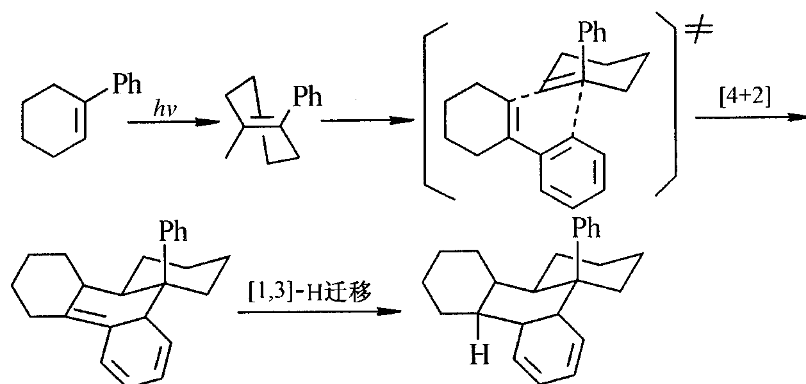
卤素光解为原子，然后对烯烃加成再脱卤也会发生烯烃的几何异构化过程。



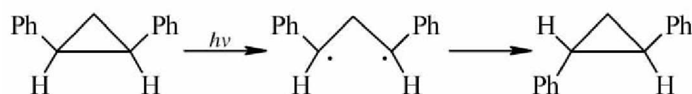
顺、反异构化的例子很多，除常见的各种链状烯烃外也有环状体系异构化的报导，如环庚烯酮的反式异构体仅能在低温存在，利用光反应可以得到[13]。



反式环己烯中间体的存在也通过快速激光光解苯基环己烯的实验得到证实[14]。实验得到二聚体产物，来自于**反式苯基环己烯**（生存期 9 μs，在−75℃时即快速二聚，张力能达 203kJ · mol^{-1}）的[4+2]反应再[1,3]-氢迁移。产物中苯基和 H 经 X 衍射表明处于反式，说明了环加成反应是在反式苯基环己烯之间发生的。

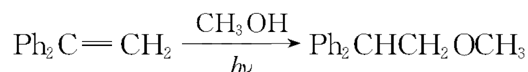


弯曲的环丙烷键的性质介于单键和双键之间，光照时，取代多的两个碳原子之间键发生破裂，接着旋转闭环异构化。

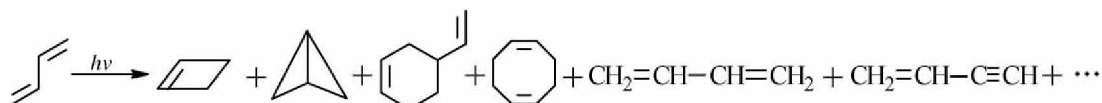


6.2.2 加成反应[15]

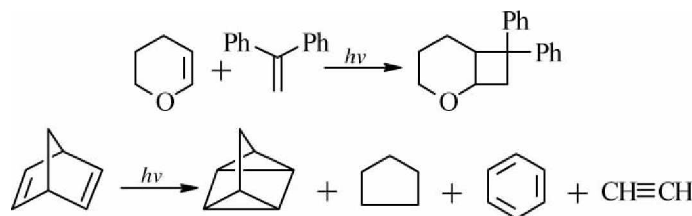
激发态比基态往往具有更大的亲电或亲核活性，烯烃在光照下加上质子后可再进行亲核加成反应，取向与马氏规则一致。但在叁线态光敏剂存在下，常得到反马氏规则的加成产物。反应也可能经由单电子转移过程进行（参见7.7.4）。


$$Ph_2C{=}CH_2 \xrightarrow[h\nu]{CH_3OH} Ph_2CHCH_2OCH_3$$

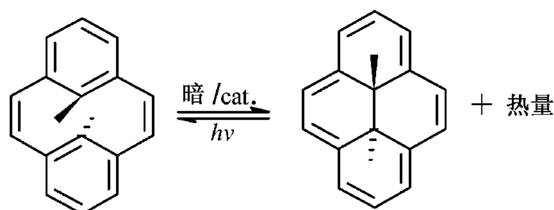
激发态寿命短，都处于激发态的分子间能相互碰撞发生反应的概率很小。故光化学环加成反应一般是在一个激发态分子和另一个基态分子之间进行的。共轭烯烃的光化学反应结果与激发态形式及体系的相态密切有关。单线激发态一般引起分子内反应，而激发叁线态主要发生加成和二聚反应，低压气相反应则易得碎片化产物。如丁二烯气相光照反应可产生环加成，异构和碎片化等10多种产物，而在环己烷液相中反应得到环丁烯和双环丁烷。



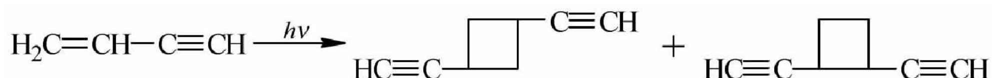
下面是几个烯烃在光引发下的反应例子，简单烯烃不吸收普通的波长大于200 nm的光，因此直接照射对乙烯和小环烯烃的反应较难实现，增加取代基可使双键的吸收波长进入直接照射区域。在激发单线态烯烃和基态烯烃之间发生立体专一性的协同加成反应，但这种情况并不多见。叁线态敏化是解决某些烯烃不吸收紫外光的一个方法，而叁线态激发的烯烃对基态烯烃加成产生双自由基中间体，这将导致复杂的多种产物组成。



上面后一个反应是很引人注目的。双环[2.2.1]2,5-庚二烯以苯乙酮或二-4,4′-二甲氨基苯基酮为敏化剂在阳光光照下可以发生分子内环化反应生成比较稳定的四环烷,后者在催化剂存在下可以使两个三元环开裂回到原来的双环庚二烯同时放出热量。这样一个可逆过程相当于将太阳能以化学能的形式储存了起来,称之为**光能转换**。如能得到实际应用将为太阳能的利用开辟一条新的途径,关键在于找到高效且可在“暗”反应中长期使用的催化剂。Pd/C、联吡啶-Pd及$[Rh(CO)_2Cl]_2$等都可被应用。同样的现象在15,16-二甲基-反-15,16-二氢芘中也可看到:

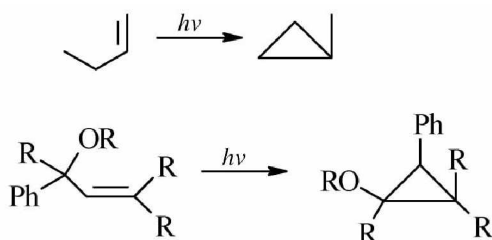


炔烃的二聚似乎是合成环丁二烯的可能途径,但是乙炔并不发生此类反应。其他炔烃的光引发也无环丁二烯衍生物生成。

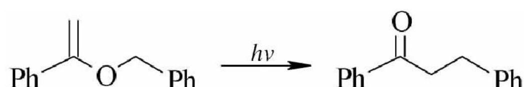


6.2.3 重排反应

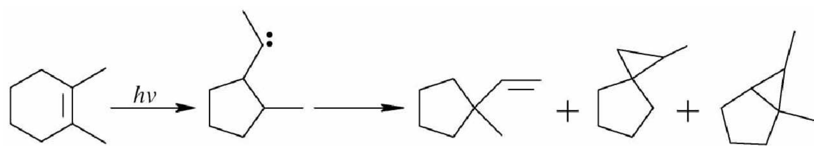
在光反应条件下通过基团迁移能从烯烃产生环丙烷,反应经过双自由基历程。



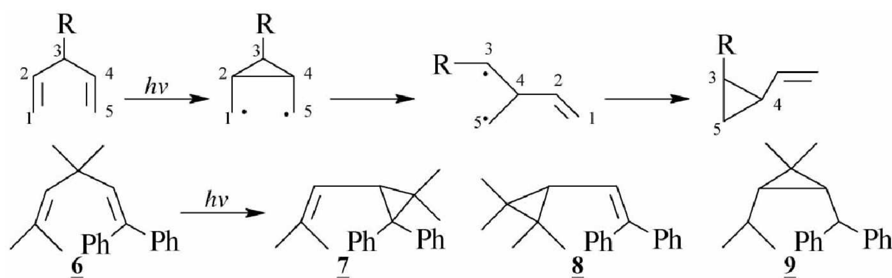
1,3-迁移重排也是可能的。



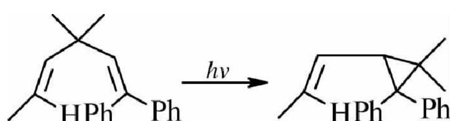
烯烃在光照下生成卡宾,许多情况下通过基团的迁移而生成产物。



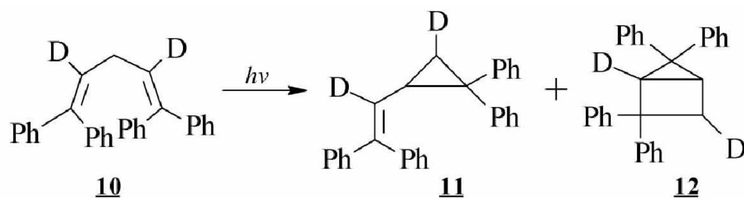
通常环状的1,4-二烯易发生分子内的2+2加成反应,而开链的1,4-二烯除了发生这种环加成反应外还易发生分子内关环反应,生成环丙烷衍生物。因为开链的1,4-二烯是两个π键中间夹杂一个sp^3杂化碳原子,因此这种分子内关环生成环丙烷衍生物的反应也称之为**二-π甲烷重排反应**(di-π-methane rearrangements)[16]。反应是由π键均裂关环产生双自由基中间体开始的。



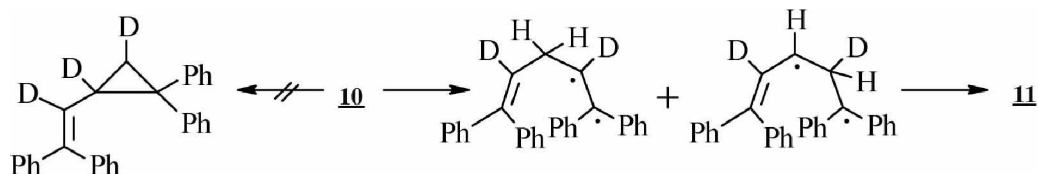
从化合物 **6** 出发，只得到重排产物 **7** 而无 **8** 生成，这表明共轭程度较小的 π 体系易于发生迁移，反应中生成双自由基中间体 **9**，单电子与苯环 π 体系共轭使双自由基得到稳定，反应沿着一个能量最低的途径进行。



上面的反应结果表明反应过程中 C(1)—C(2)的立体化学保持不变。在对大量的各类二-π 甲烷分子的反应研究中发现，当中央 sp^3 碳原子未被取代时将会发生其他反应。



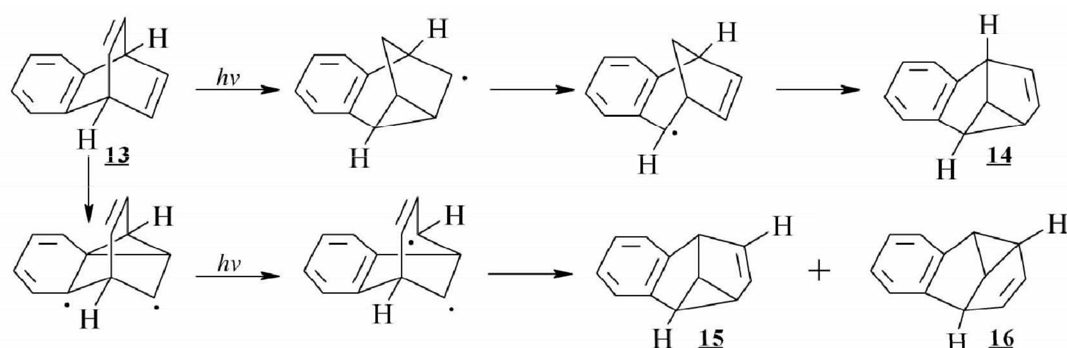
上述产物中尽管有一个具有所期待的二-π 甲烷重排产物结构 **11**，但氘标记的位置证明了这并不是经过二-π 甲烷重排所得到的，而是经由下列过程[17]：



原因可能是当中央碳原子无取代基时，则若发生二-π 甲烷重排反应会形成一个不稳定的伯碳自由基 C(3)，这在能量上是不利的。

端基碳原子上的苯基取代对二-π 甲烷反应的发生也是非常重要的。二-π 甲烷重排的反应机理较为复杂，它可以通过单线态或叁线态进行，有时也可视作是协同反应结果。脂环 1，4-二烯也可以发生这一重排，有时能用于产生新的复杂分子[18]。

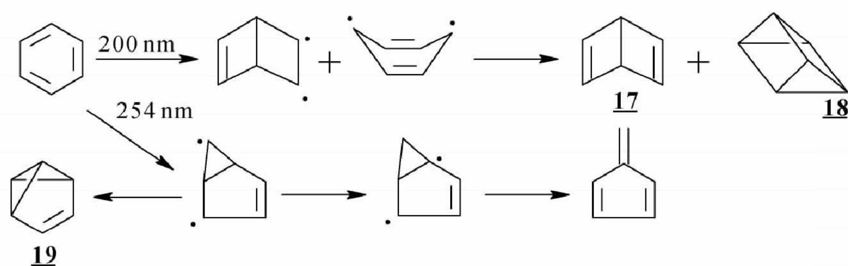
在二-π 甲烷重排反应过程中，苯环上 Kekulé 结构的双键也会参与反应。如果在乙烯双键-乙烯双键和乙烯双键-芳香环双键之间的相互作用可以有所选择时，则优先发生前者的重排，这样可以避免芳香环被破坏，使反应经过一个能量较低的过程。**苯并桶烯 13** 除桥头氢外，其他脂环氢用 D 来标记，反应只生成 **14** 无 **15** 和 **16**，证实了这一点[19]。



6.3 苯化合物的光化学[20]

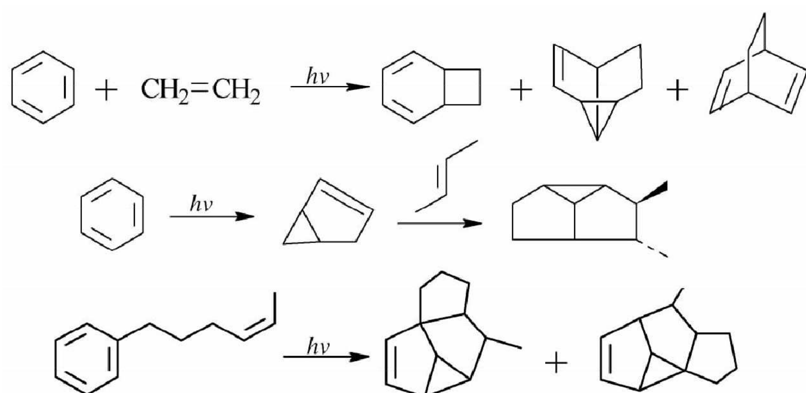
6.3.1 苯的激发态和光加成反应

苯的热化学反应是有机化学中研究得最彻底的领域之一，但苯的光化学直到 20 世纪 50 年代末才开始活跃起来。苯的电子吸收在 230～270 nm，能量约为 450 kJ · mol^{-1}，相当于 $S_0 \rightarrow S_1$ 跃迁，已经远远超过了苯的共轭能(151 kJ · mol^{-1})，因此芳香性也不再能得以保持了。在低于 200 nm 的光照射下也会得到异构化产品[21]。



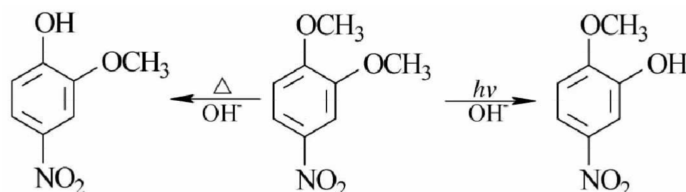
取代苯可得到具有张力的体系，如 1,3,5-三叔丁基苯可以得棱烷的衍生物 **17**，由 1,2,4-三取代叔丁基苯则可以得 Dewar 苯衍生物 **18**。盆烯 **19** 中有双环丙烷结构，也是一个非常活泼的分子。

苯光照下产生的单线态激发态可以与烯烃发生 1,2-、1,3-和 1,4-加成反应，1,3-加成常得到立体专一性产品，反应也可以在分子内进行，但苯环和取代烯烃之间至少要间隔三个亚甲基[22]。



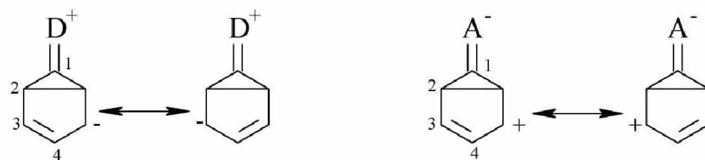
6.3.2 芳环光取代反应[23]

在基态芳香族化合物的化学中，亲电和亲核取代反应的电子控制因素和取代模式可以用它们反应时形成的中间体稳定性来解释。而光化学活化的反应结果与热化学有着显著差别。光反应中，芳环 $\pi \rightarrow \pi^*$ 激发产生单线态后继而反应，这是主要的情况，但叁线态的反应也不少见，激发态性质的不同可能发生不同的取代模式。

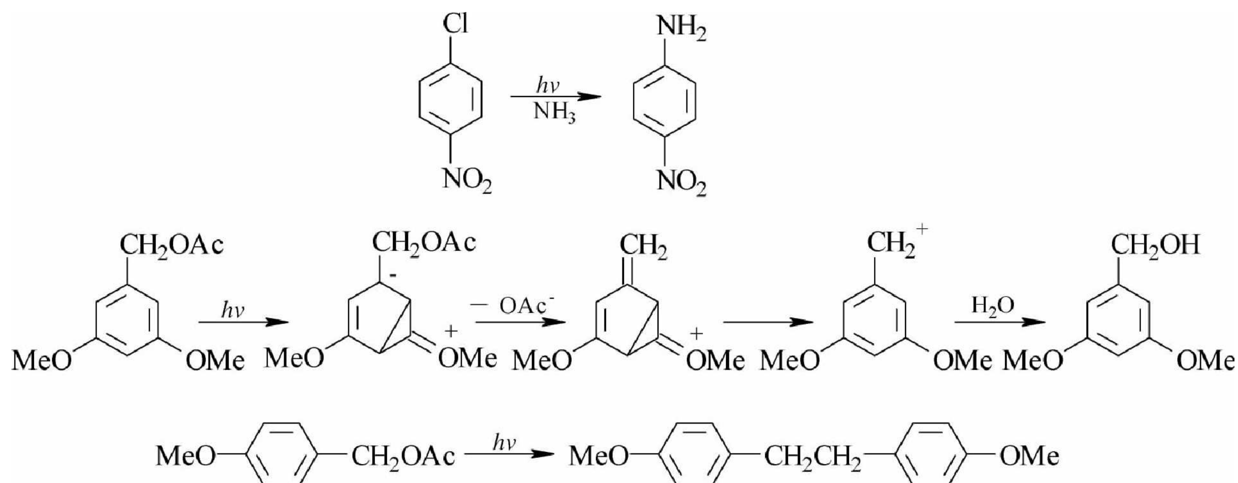


这种现象是与发生电子激发时碳环上电子密度的变化密切相关的。当一个给电子基团连接在芳香环上时，其分子轨道和苄基负离子相仿，8 电子体系有 7 个分子轨道，光激发使一个电子从 ψ_4 跃迁到 ψ_5，引起环上电子密度改变，使亲核进攻发生在 C(4)或 C(1)，亲电进攻则发生在 C(3)或 C(2)，这与基态情况完全不同。当一个吸电子基团连接在芳香环上时则与苄基正离子相仿，体系涉及 6 个电子。光激发使一个电子从最高占有轨道 ψ_3 跃迁到最低未占轨道 ψ_4，反应选择性也产生显著不同，亲核进攻发生在 C(3)或 C(1)，而亲电进攻发生在 C(2)或 C(4)，与基态中的情况也正好相反。

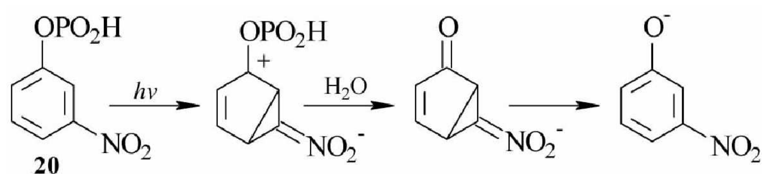
连有给电子取代基或吸电子取代基的苯的激发态价键代表式如下所示：



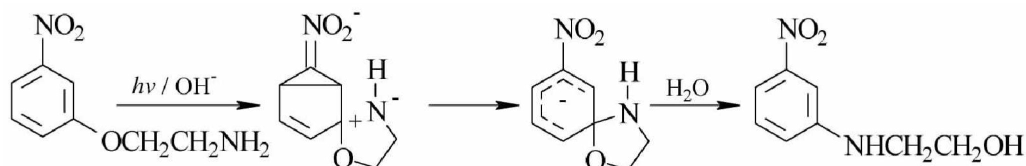
这些激发态的价键代表式为预示光取代反应结果提供了一个方法，但芳香环上发生的光取代反应类型较多，历程也较复杂，并非都有一定的普遍规律。有时候也发现光取代的定向作用和热反应相同，这很可能是形成了激发态后迅速发生内部转换为基态的高振动能级，因此得到与基态相似的反应结果。



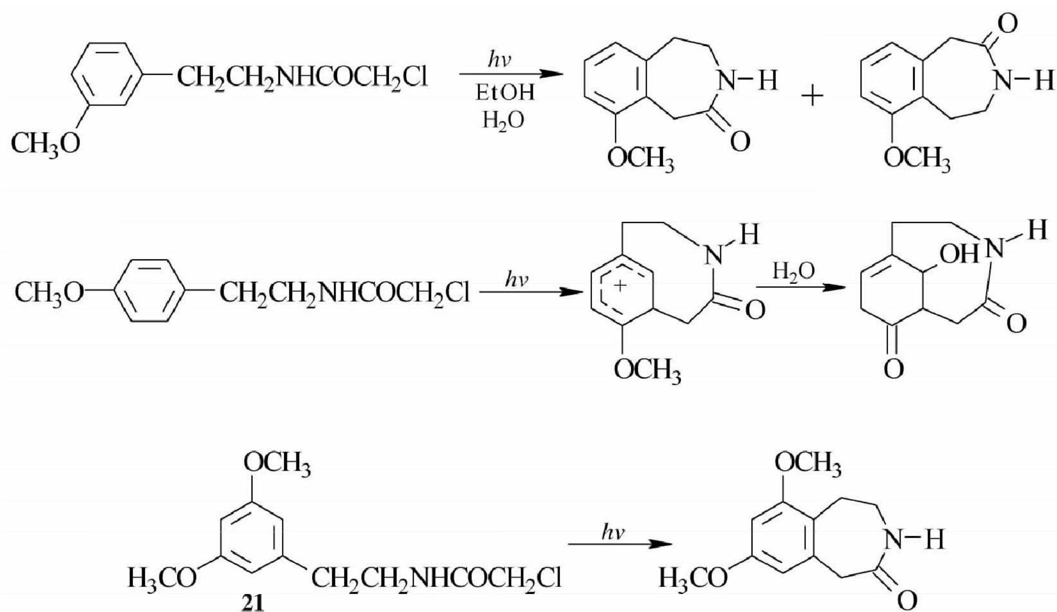
上面两个反应中，水中光照乙酸 3,5 -二甲氧基苄酯很易发生溶剂解，但乙酸对甲氧基苄酯却不发生光溶剂解。这是由于前者光解形成的中间体 C—O 键断裂后形成碳正离子，激发态下的间甲氧基能共振稳定苄基碳正离子。这样，激发态下的电子密度迁移促进了溶剂解反应中的单分子解离，整个反应成为激发态下的单分子亲核取代反应。后者甲氧基在对位，无助于 C—O 键的异裂，而发生 C—O 均裂，形成苄基自由基后给出另外的非溶剂解产物偶联产品[24]。同样，硝基取代在间位时能够发生磷酸酚酯 **20** 的光溶剂解反应。



间硝基苯氧基乙胺在光照下发生分子内的亲核取代反应，在激发态下电子密度从苯环上硝基的间位迁移到硝基上[25]。



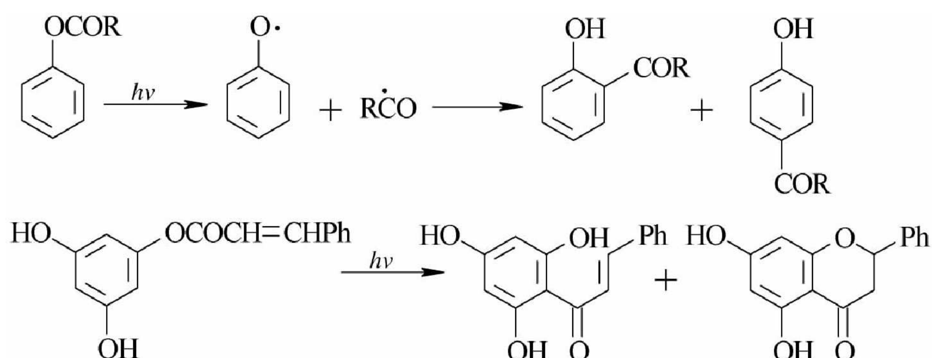
氯代乙酰胺衍生物的光环化反应也遵循分子内电子转移机理。



从上述反应中可以看出，似碳负离子中心总是位于甲氧基的邻对位，**21** 是最活泼的，可以猜测激发态下负电荷密度从两个甲氧基迁移到 C(2)位，促使其发生分子内亲核取代反应[26]。

6.3.3 芳环化合物的光激发侧链重排反应

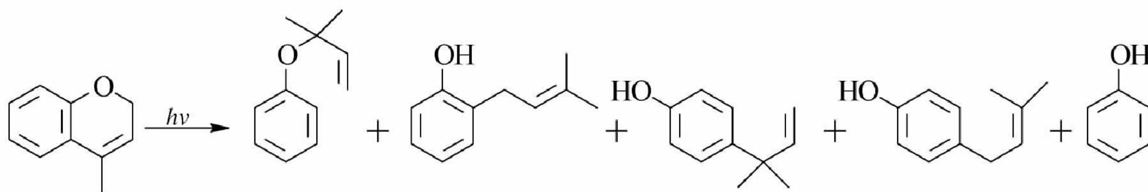
芳香酚酯在 Lewis 酸作用下高温加热发生 Fries 重排，反应按碳正离子历程。光激发的 Fries 重排虽然得到同样的重排产品，但其反应历程经过叁线态激发态，发生 C—O 均裂，形成自由基对，在溶剂笼中自由基再结合成产物，反应是在分子内发生的[27]。



酰基苯胺也发生同样方式的重排，形成邻和对氨基酮。反应不完全是分子内的，有分子间反应过程存在。



芳香基烯丙基醚在激发单线态光重排反应中也会发生键断裂形成游离基对，然后游离基对再结合生成产物的反应。



6.4 酮的光化学[28]

6.4.1 酮的激发态

羰基化合物有两种类型的激发：$n\rightarrow\pi^*$ 和 $\pi\rightarrow\pi^*$。饱和脂肪酮有 4 个主要吸收带，集中在 155 nm，170 nm，195 nm 和 280 nm 处。容易得到 280 nm 的弱吸收（$\varepsilon=20$）即相当于 $n\rightarrow\pi^*$ 跃迁，氧上非键电子对中的一个电子，从定域在羰基平面中的轨道跃迁到离域在羰基之上的反键 π^* 轨道，π^* 轨道中电荷更多地离域在碳上，即在激发态时碳上的电子密度要比基态时高，而氧原子在激发态时将是电子相对不足的。如甲醛分子在基态时的偶极矩为 7.80×10^{-30} C·m，激发态时为 5.20×10^{-30} C·m。它的基态电子状态是 $S_0(\pi_{CO}\downarrow\uparrow)^2(n_O\downarrow\uparrow)^2(\pi_{CO}^*)^0$［未列入 $(\sigma_{CO}\downarrow\uparrow)^2$ 和 $(n_O\downarrow\uparrow)^2$ 4 个电子和 C—H 轨道上的电子，它们受激发时未改变］，$n\rightarrow\pi^*$ 激发产生单线态 $S_1(\pi_{CO}\downarrow\uparrow)^2(n_O\downarrow)^1(\pi_{CO}^*\uparrow)^1$ 和相应的激发叁线态 $T_1(\pi_{CO}\downarrow\uparrow)^2(n_O\uparrow)^1(\pi_{CO}^*\uparrow)^1$（图 6-2）。$n\rightarrow\pi^*$ 跃迁后，羰基的极性颠倒了，羰基碳带负电。另一方面，与 $\pi\rightarrow\pi^*$ 不同，羰基碳上的烷基取代使 $n\rightarrow\pi^*$ 跃迁能量增加。

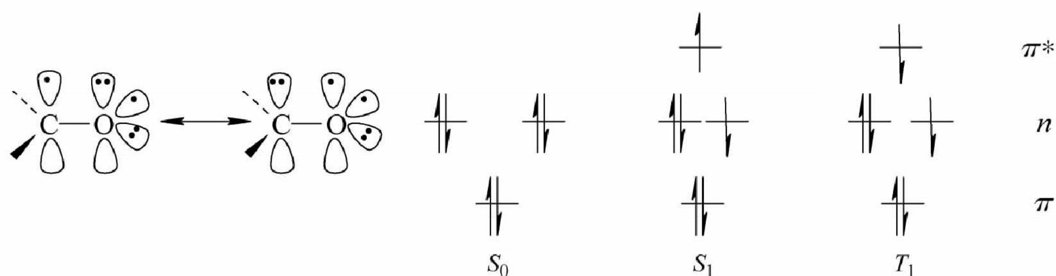


图 6-2 处于 $n\to\pi^*$ 激发态羰基的电子结构和甲醛的基态和激发态的电子排布

另一种激发作用为在远紫外区才进行的 $\pi\to\pi^*$ 跃迁，这种跃迁很难发生，特别是在液相反应时。从能量上讲 $n\to\pi^*$ 比 $\pi\to\pi^*$ 小，大多数羰基的光化学反应是由吸收近紫外光引起的 $n\to\pi^*$ 跃迁进行的。醛酮羰基 $n\to\pi^*$ 跃迁所需波长(nm)分别为：甲醛(305)，乙醛(290)，丙酮(275)，环戊酮(282)，环己酮(288)。跃迁后羰基的激发态像二价游离基。简单的羰基化合物激发后产生几何构型的改变。如甲醛在基态时 C—O 键长 0.121 nm，单线态时为 0.132 nm，同时分子由平面状改变为角锥形，偏离平面角度约 25°。从单线态系间窜越为叁线态后角度增为 35°。酮类化合物，特别是芳香酮和不饱和共轭酮的系间窜越特别有效，很易从叁线态进行反应，因此也常用作光敏剂。

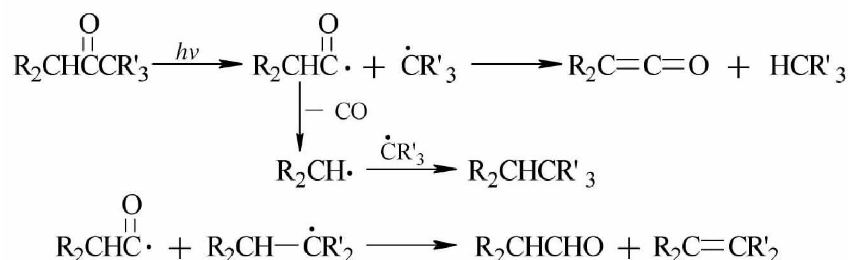
$n\to\pi^*$ 或 $\pi\to\pi^*$ 的吸收可以根据两个特点加以区分。第一，$n\to\pi^*$ 吸收的强度一般比 $\pi\to\pi^*$ 的低得多，后者比前者的消光系数大几百到几千倍。第二，由于非键电子一般被强烈溶剂化，极性大的溶剂稳定化孤对电子的程度较大，因此对于 $n\to\pi^*$ 跃迁，在极性大的溶剂中能量间隔增加。也就是说，使用溶剂的极性增大，$n\to\pi^*$ 吸收将移向波长较短的区域，即为**蓝移**(blue shift)现象；反之，溶剂极性减小时，$n\to\pi^*$ 吸收转向比较长的波长。此外，气相或液相反应时吸收的波长也不一样。如丙酮的 $n\to\pi^*$ 吸收在气相时是 280 nm，液相时为265 nm，但由于处在 π^* 轨道上的电子的极性大于处在 π 轨道上的电子的极性，在分子溶于极性溶剂时，π^* 轨道能级降低得多一些。因此，分子在极性溶剂中的 $\pi\to\pi^*$ 能差小于它在非极性溶剂中的情况，结果是 $\pi\to\pi^*$ 的吸收移向长波，即为**红移**(red shift)现象。

因此，具有 π 电子和 n 电子的有机分子可能既有红移又有蓝移的现象。一般规律是 $\pi\to\pi^*$ 位于短波长(远紫外光区)区间，且吸收强度要大很多。

羰基化合物的光激发态有单线态和三线态两种形式，它们的反应速率不同，产物比例不一样，但产物的类型是相同的。

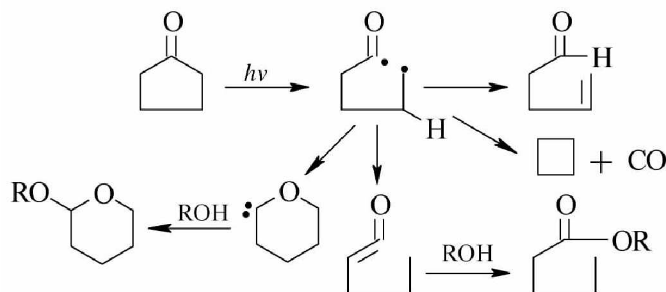
6.4.2 Norrish Ⅰ型反应

在激发态酮类化合物中，过量的能量通过均裂邻接羰基的 C—C 键而得到释放。断裂在此发生后得到酰基和烃基游离基，酰基游离基再进一步发生后续的脱羰反应，生成的烷基自由基再发生典型的二聚反应和歧化反应，该反应称 Norrish Ⅰ型反应。在不对称的羰基化合物中，在哪一边断裂取决于生成的游离基稳定性的大小[29]。



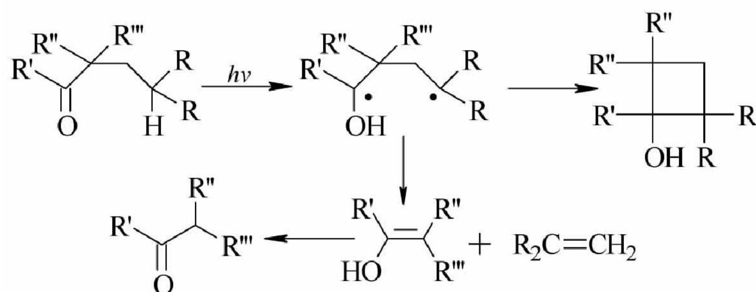
活泼中间体烯酮可用光谱方法证明，也可被亲核试剂如水、醇等捕获。当反应在溶液中进行时，除笼效应外，激发态分子也易和溶剂分子碰撞失去能量而回到基态。因此，气相中反应的量子产率要高几百倍。

小环的环酮常发生 Norrish Ⅰ型反应，α-断裂形成的双自由基发生两种主要的分子歧化反应。酰基自由基从 δ-碳上夺氢形成不饱和醛或从 α-碳上夺氢形成烯酮。烷基自由基也可与羰基氧结合形成卡宾，卡宾再与醇溶剂反应生成缩醛。



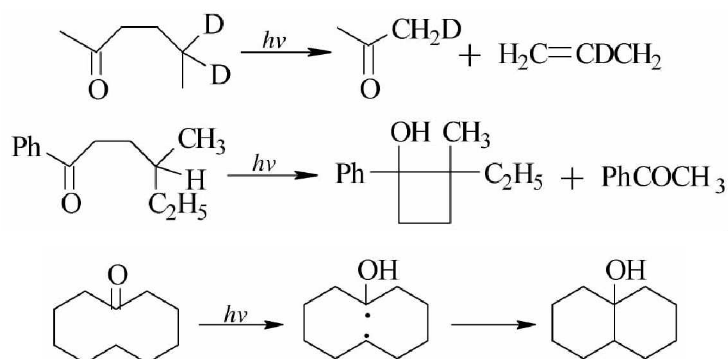
6.4.3 Norrish Ⅱ型反应

激发态羰基的另一个重要的反应是在分子内部从羰基的 γ-位置夺取氢形成 1,4-双自由基，这种 1,5-氢迁移通常比分子间的反应快。然后进行两类反应，或在 α、β-处发生键断裂，生成小分子的酮和烯，或形成具有环丁醇结构的产物，二者比例与羰基 α-位上的取代基有关。该反应称 Norrish Ⅱ型反应[30]。

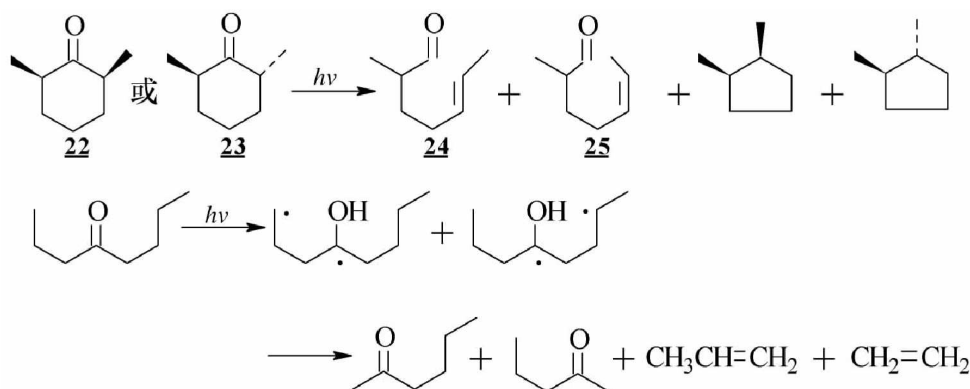


同位素标记实验证实是夺取 γ-氢，且利用立体化学说明反应经过了双自由基过程。从手性 4-甲基-1-苯基-1-己酮光照发生 Norrish Ⅱ型反应，回收原料时发现有消旋化现象[31]。

除了夺取 γ-氢生成 1,4-双自由基外，只要构型许可，有时也能发生夺取 β-氢或更远的氢形成稳定的双自由基中间体。

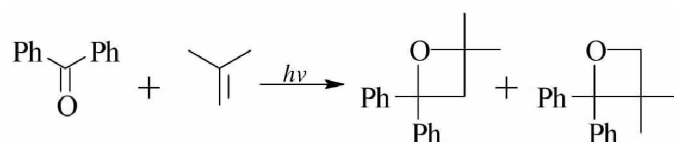


随不同的反应物结构和反应条件的不同能发生激发单线态或叁线态的 Norrish Ⅰ或Ⅱ型反应。由于反应经过双自由基过程，羰基 α-碳的立体化学在反应过程中将难以保持。如从下面两个化合物 22 或 23 出发均得到相同的产物组成，24 的含量高于 25，这是由于在形成烯醛的过渡态中空间位阻不同。从 26 出发，利用叁线态猝灭剂，对它的光反应动力学数据分析显示，在单线态反应中，以 12∶1 的比例优先提取仲氢，而在叁线态反应中，这一比例提高到 17∶1，可以看出叁线态能比单线态形成更多的较为稳定的双自由基。

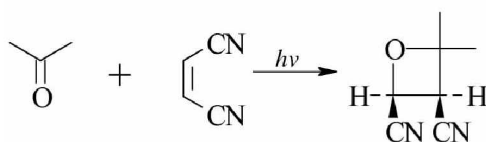


6.4.4 与烯烃的加成反应

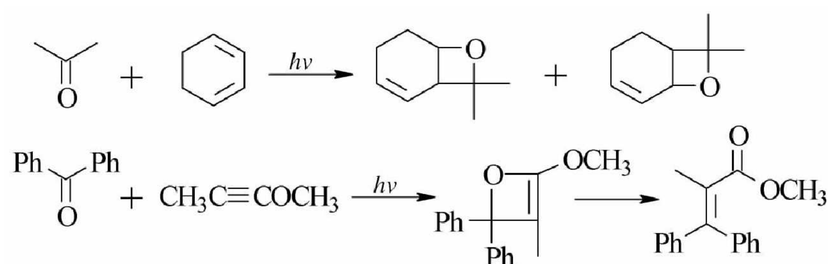
羰基化合物和富电子烯烃在光照条件下发生加成反应，形成氧杂环丁烷，该反应又称**Paterno-Büchi反应**。反应经过激发态的酮再与烯烃加成，因此羰基激发态的能量必须比烯烃激发态能量小，以防止能量从羰基激发态转移到烯烃。反应中，羰基氧非协同地加成到烯烃的 π 体系上形成双自由基，双自由基电子自旋反转配对后形成第二个键，生成氧杂环丁烷，故立体专一性反应常不能发生。芳香羰基化合物的系间窜越效率好，基本上以叁线态如上所述参与反应。在烷基酮的情况下，单线态和叁线态的反应都可能发生。



丙酮对缺电子烯烃的加成反应中发生亲核进攻的可能性更大，在羰基亲核性较强的碳原子和烯烃双键的缺电子端头之间成键。丙酮与 1,2-二氰基乙烯的反应是高度立体专一性的，因此反应发生于单线态且经过似协同过程。

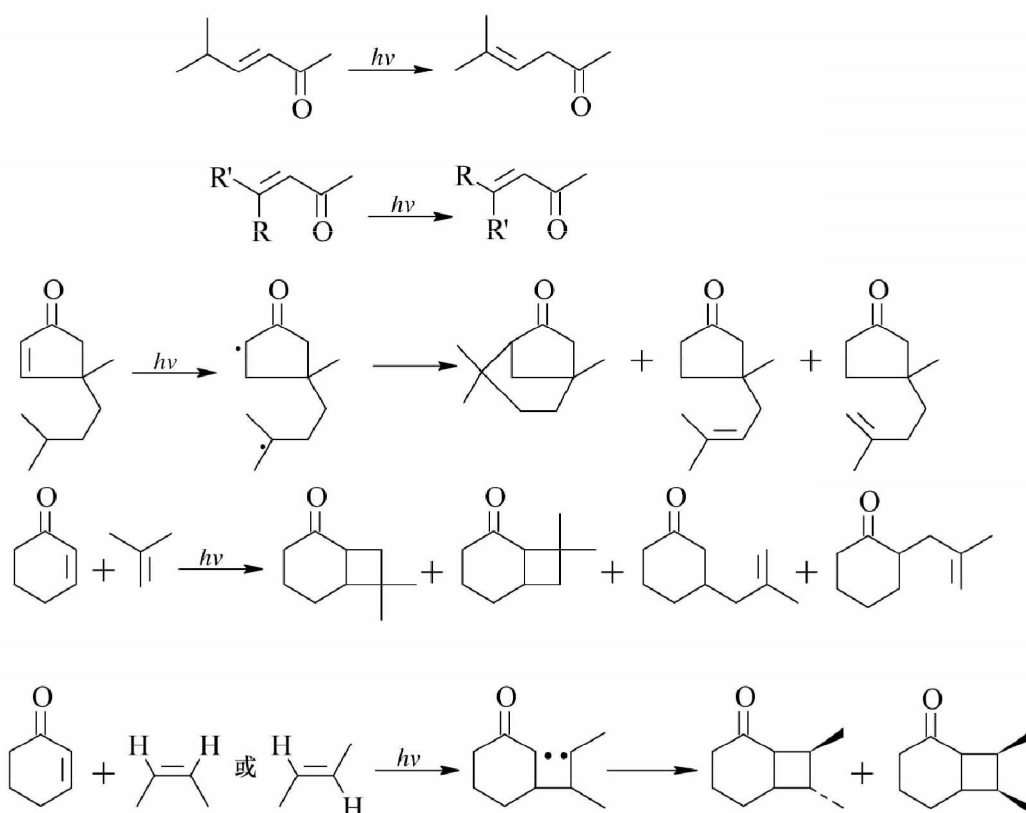


羰基化合物也能和各种二烯加成生成氧杂环丁烷，这对有机合成很有用[32]，但与炔烃的加成生成的氧杂环丁烯是非常不稳定的，很快重排为烯酮或酯。

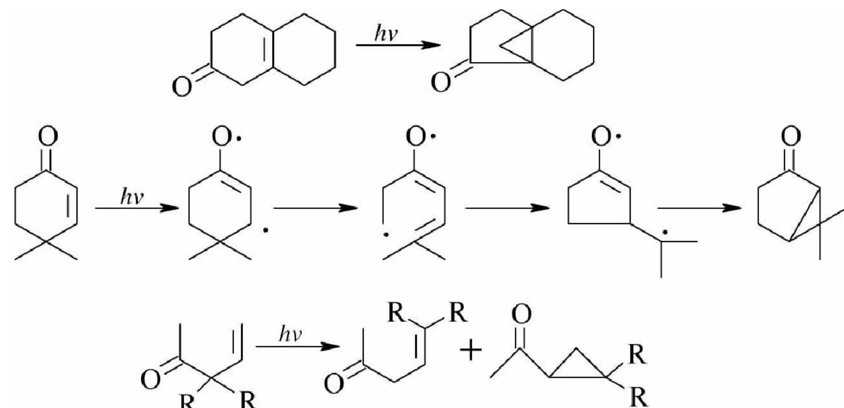


6.4.5　烯酮的光化学反应[33]

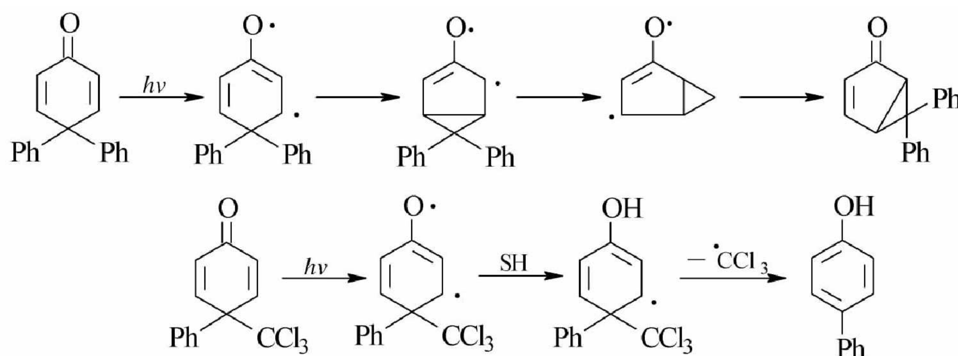
烯酮在激发态时也可发生顺/反异构化反应，也有 $n \rightarrow \pi^*$ 和 $\pi \rightarrow \pi^*$ 两种类型。和简单酮一样，在 $n \rightarrow \pi^*$ 态有一个缺电子的氧原子，也可以发生氢提取反应。烯酮中的羰基氧和在共轭体系端基的碳原子都能提取氢，生成游离基中间体。烯酮也能发生 Norrish Ⅰ型断裂，还可发生二聚和 2+2 环加成形成取代环丁烷或氧杂环丁烷。此外，共轭烯酮还有一些烯烃和孤立羰基所没有的光化学反应，它们也更容易通过叁线态发生反应，其系间窜越相对比较容易。



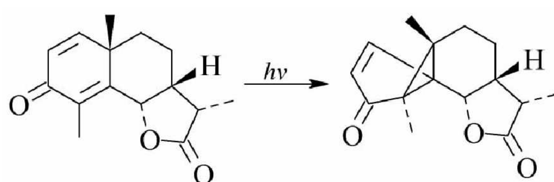
此外,烯酮化合物还能发生一些重排反应:



交叉共轭环己二烯酮的光化学也是很令人感兴趣的。反应可能经过双自由基或偶极离子进行,形成类似二-π甲烷的重排结果[34],产物被称为**鲁米酮**(lumiketone)。



鲁米酮重排在一些天然产物化学中有重要应用。山道年光重排后形成了一个双环[3.1.0]环已烷骨架,称之为光产品。对山道年的分子构型和反应型式的研究也是有机光化学上的一个重要领域,虽然这个反应很早就有研究,但直到1965年才基本弄清产物的结构及反应过程。



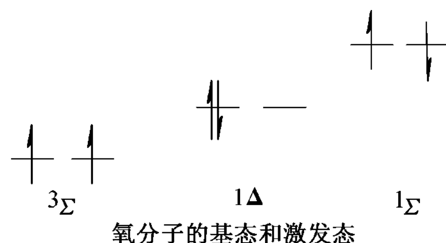
6.5 光氧化反应

有机物在光化学条件下常可以和自然界中的氧发生反应,生成游离基及其后续产品[35]。这也是一个极重要的生理过程。氧的存在还会抑止叁线态反应。

氧分子在光化学过程中是一个重要的参与者。因为氧有着很高的活泼性和化学能量及低能的激发态和在反应系统中几乎无处不在的存在状态。氧在有机溶剂中的溶解度是水中的7~8倍,基态氧分子上有简并的各有一个未成对电子占有的π^*轨道,根据Hund规则,这两个电子的自旋方向是相同的。因此,基态氧的电子状态是叁线态$^3\Sigma$。对地球上的生物体系而言,处于浓度大于正常的氧气氛下是有害的,生长会被抑止,细胞也易受氧化损伤。

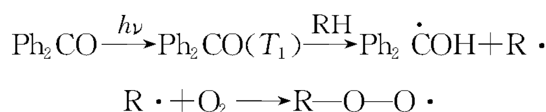
氧有两个激发态,它们都是单线态[36]。第一激发单线态$^1\Delta$中两个电子自旋相反,共同占

有一个轨道；第二激发单线态$^1\Sigma$中的两个自旋相反的电子各自占有一个轨道。$^1\Delta$和$^1\Sigma$与基态$^3\Sigma$的能量差分别为95 kJ・mol^{-1}和155 kJ・mol^{-1}。Σ由于能量很高，生命期很短，往往来不及和周围分子反应而立即回到基态去了，而第一激发单线态氧$^1\Delta$与基态的能量差不是很大，比许多有机物的基态和叁线态的能量差低，因此基态氧和叁线态分子碰撞时易引起氧分子单线态的增殖[37]。$^1\Delta$的寿命是$^1\Sigma$的4倍，一般所说的**单线态氧**指的就是$^1\Delta$，也写为$^1O_2$。它在水中生存期很短，能存活2×10^{-5}s，四氯化碳中为7×10^{-4} s，在空气中平均移动0.1 cm才回到基态，相当于氧分子直径的6倍，因此$^1O_2$形成后有充分的时间和足够的能量参与反应。



氧分子的基态和激发态

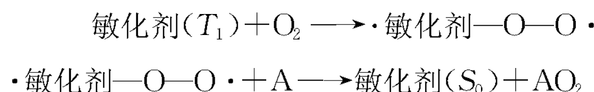
有两类有机分子和分子氧的光反应过程。第一个历程如叁线态二苯酮从有机物提取氢形成游离基，该游离基再与氧作用：



$$Ph_2CO \xrightarrow{h\nu} Ph_2CO(T_1) \xrightarrow{RH} Ph_2\dot{C}OH + R\cdot$$

$$R\cdot + O_2 \longrightarrow R—O—O\cdot$$

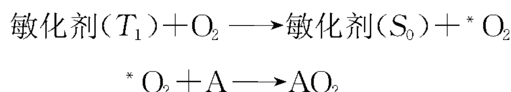
第二个历程是被氧化的有机物分子和分子氧直接结合，即光敏氧化反应。对这一历程也有两种解释，一种认为是先生成敏化剂——氧的复合物，然后由该复合物将氧转移给有机物受体发生反应：



$$\text{敏化剂}(T_1) + O_2 \longrightarrow \cdot\text{敏化剂}—O—O\cdot$$

$$\cdot\text{敏化剂}—O—O\cdot + A \longrightarrow \text{敏化剂}(S_0) + AO_2$$

另一种观点认为是能量从敏化剂叁线态传递给氧，形成氧的激发态$^1\Delta$，由氧的激发态$^1\Delta$直接参与反应：

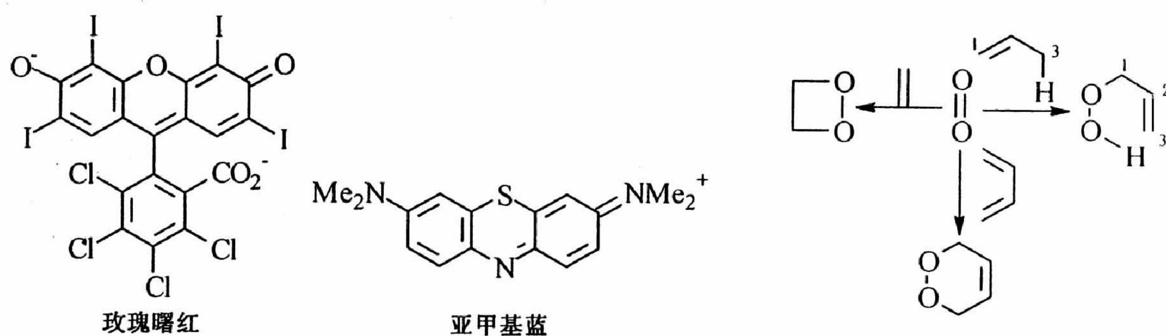


$$\text{敏化剂}(T_1) + O_2 \longrightarrow \text{敏化剂}(S_0) + {}^*O_2$$

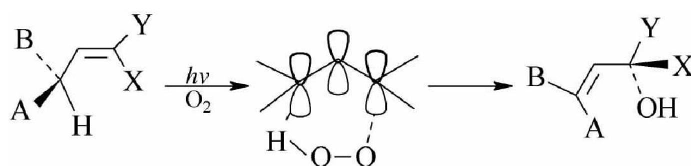
$${}^*O_2 + A \longrightarrow AO_2$$

用化学方法将过氧化氢或过氧酸碱性分解产生单线态后再与受体反应，结果与光氧化反应一样给出等同的产品，立体选择性也一样，这说明化学反应和光化学反应有相似之处，第二种观点更合理一点。

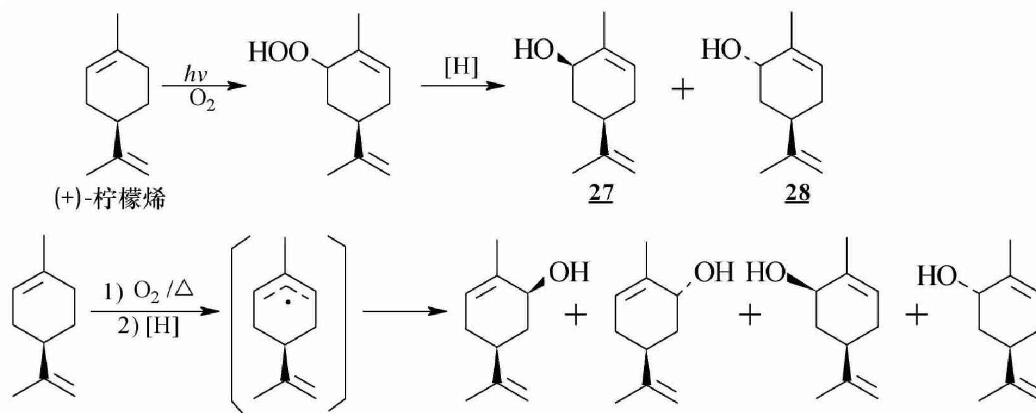
氧杂蒽酮染料如玫瑰曙红、亚甲基蓝和芳香酮等是常用的产生单线态氧并引发光氧化反应的敏化剂。氧的激发单线态和亲电试剂很容易和富电子脂肪族烯烃及有关化合物发生反应。它们主要有三大类，即“ene”反应、[1+2]环加成反应及[1+4]环加成反应。



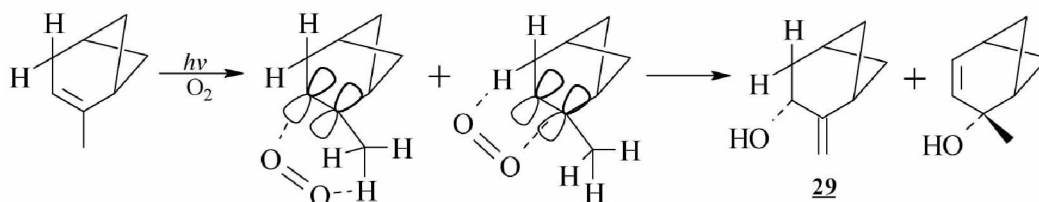
氧和具有烯丙基氢的烯烃光敏化加成形成烯丙基过氧化氢，同时发生双键迁移，反应结果与“ene”反应类似[38]。



反应可能是经过协同的机理，如从(＋)-柠檬烯光氧化后还原得到一对非对映异构体(－)-顺式和(－)-反式醇 **27** 及**28**。而热反应后得到的是二对非对映异构体。这说明热反应按游离基历程进行，而光反应是按协同历程进行的[39]。



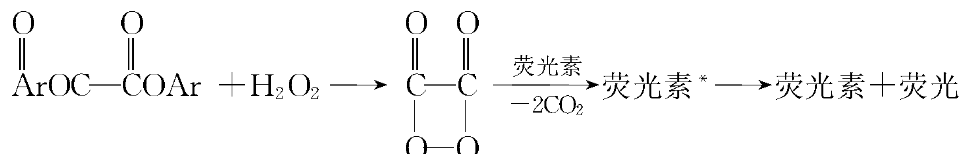
在反应选择性上，烯烃分子中的立体效应比电子效应更重要。活泼氧沿着垂直于烯烃平面的方向进攻双键的 π 轨道，因此反应时烯丙基氢和氧分子处于顺式位置，即 C—H 键垂直于双键平面时有利于 γ-碳原子上的空 p 轨道与双键 π 轨道重叠。α-蒎烯经光氧化和还原后，得到仲醇 **29** 的比率高达 95%。这是由于蒎烯骨架的刚性不允许 C(4)上的氢原子处于真正的直立位置，因此氧和这两个氢原子达不到顺式排列。



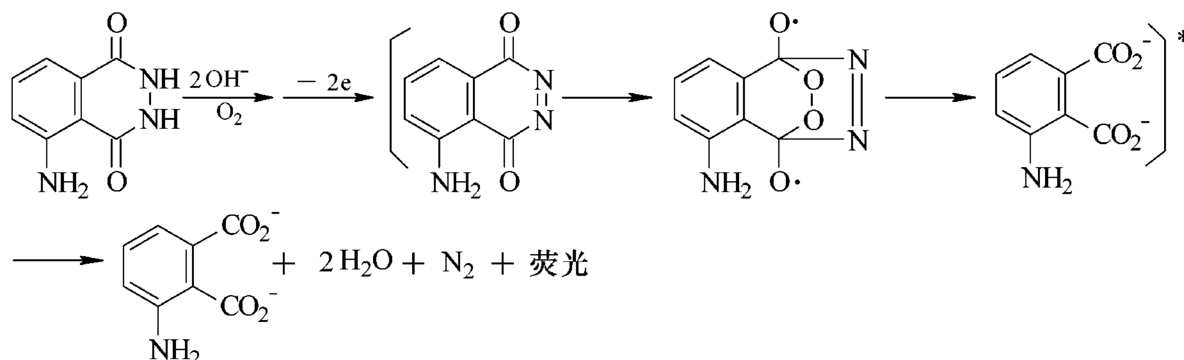
氧和烯烃发生 1,2-加成则形成二氧杂环丁烷，它很容易发生热分解，故难以离析出来而

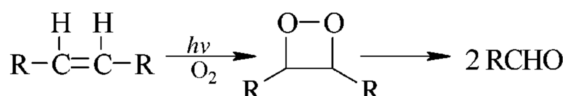
得到的是羰基化合物[40]。其中一个是处于激发态的，回到基态失活时可能会发光而损失能量但体系温度不变，即**化学发光**(chemiluminescence)[41]。利用这种化学发光原理制作的光源方便安全，适于煤矿等特殊环境中的应用。化学发光与热燃烧发出的光不同，它在室温下即可产生，故有时被称为**冷光**(cold light)。当一个放热反应生成一个处于电子激发态的分子时，该分子回到基态以光子的形式释放能量即产生化学发光。化学发光和荧光、磷光和**光致发光**(photoluminescent)不同，后者都是由于吸收光子到激发态的，但化学发光时并未接受过辐射能的吸收。

自然界中有许多细菌、蠕虫、原生动物和植物等均会发出**生物荧光**。萤火虫是人们所常见的能发出生物荧光的昆虫，它发光的"燃料"是一种荧光素。各种发光生物的荧光素各不相同，如细菌、蚯蚓、萤火虫的荧光素各为5-羰基-7-甲基辛醛、十四醛和4,5-二氢-2-(6′-羟基苯骈噻唑-2′-)噻唑-4-羧酸。它们实际上都是还原剂，在酶的催化下与作为氧化剂的氧气作用，生成一个激发态的中间产物分子，它再通过释放光子的方式回到基态，此时我们就能见到发出的可见荧光。萤火虫发出荧光的量子产率接近1，非常有效，发光波长在540～580 nm范围内，利用同样的原理，人们能够制备人工化学荧光设备。如草酸二芳基酯与过氧化氢在三乙胺等存在下可转变成一种不稳定的高能化合物环氧乙二酮，它本身虽然不会发出荧光，但能够分解为二氧化碳并将能量传递给一些结构中多为稠环化合物的荧光素，后者转变为激发态，并发出荧光后回到基态发生所谓的化学发光反应。

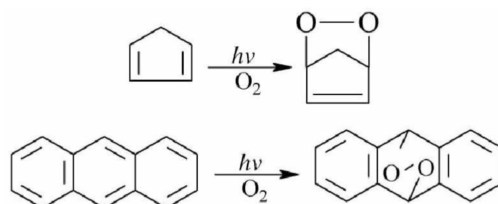


邻氨基苯二甲酰肼又称**鲁米诺**(luminol)，是一个很好的化学荧光剂，它在中性溶液中以偶极离子形式存在，碱性条件下变为二价负离子并能被单线态氧氧化成一种能产生化学发光现象的激发态中间体，衰变为基态并放出荧光。若体系中混有适当的荧光染料，在鲁米诺本身发光之前将能量传递给染料还可调整发光的颜色。许多荧光塑料管都是利用这个单线态氧的反应原理制备的。但是它们的量子产率都不高，仅为生物荧光的几十分之一。

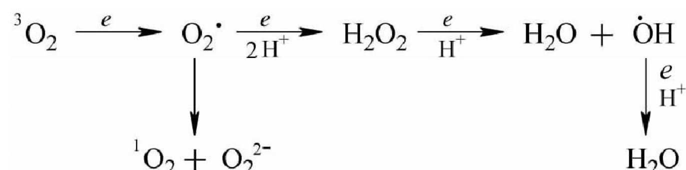




单线态氧可以和二烯发生 Diels-Alder 型反应，生成**环状过氧化物**[42]。多环芳香化合物也有类似反应。1,3-二烯类化合物的光氧化反应已成功地用于许多天然产物的合成中[43]。



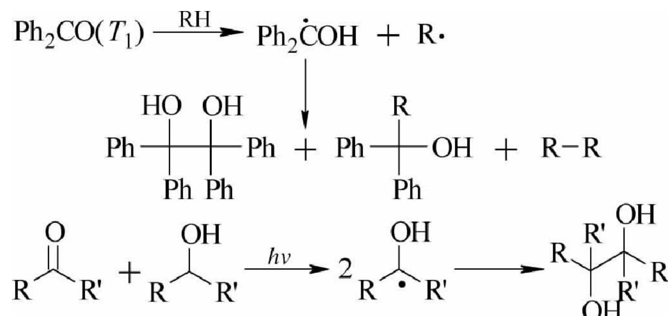
单线态氧$^1O_2$ 是一种强氧化剂，能与人体内的多种核苷酸和氨基酸、不饱和链作用，产生光动力效应。它和一系列含氧的分子和自由基如 HO·，O_2^-，H_2O_2，ROOH 等都被统称为活性氧。基态氧是一个电子受体，能接受不等的电子数而生成各种产物：

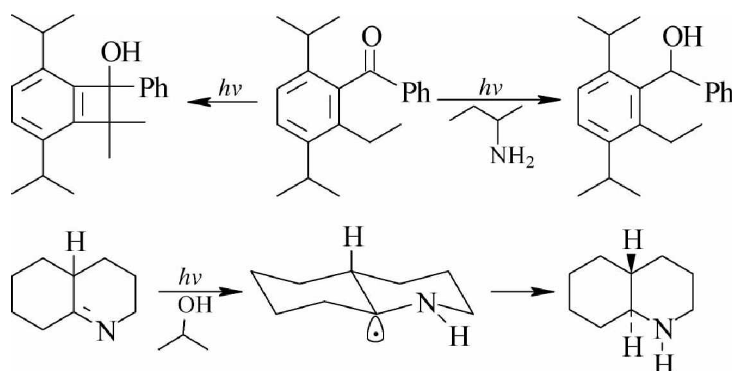


叶绿素在日光作用下作为敏化剂能将基态氧激发为单线态氧，而附着在叶绿素旁的光合薄膜上的β-胡萝卜素又能将其猝灭，植物通过此类天然保护方式来免受$^1O_2$ 的攻击伤害。人体内无此机制，依靠过氧化氢酶和谷胱甘肽氧化酶及 SOD 等酶保护系统将活性氧消除，也可利用维生素 C、维生素 E 及血浆中的铜蓝蛋白等抗氧化剂清除活性氧。在正常情况下，生物体内的活性氧不断产生又不断被消除，活性氧生成量增加或清除能力减弱，这两种情况都对机体造成伤害，但生物体也需要利用活性氧来参与某些生理过程。一些抗癌药也是利用生成活性氧的方式来抑制肿瘤细胞生长的，如，在肿瘤部位上富集光敏试剂，光照后产生$^1O_2$，使最靠近的肿瘤细胞失活，因为$^1O_2$ 的生存期很短，故不会对其他偏远处的正常组织产生伤害，这也被称为**光动力疗法**(photodynamic therapy，PDT)。

6.6 光还原反应

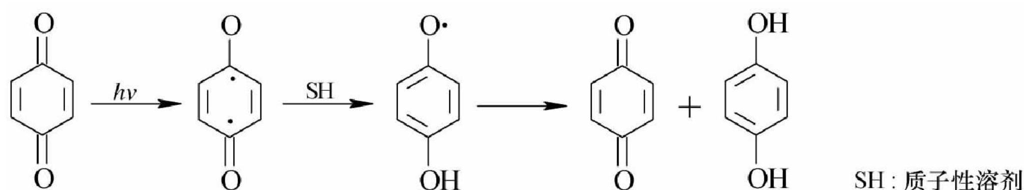
激发态电子的失去和得到分别在半充满的 LUMO 和 HOMO 上发生。因此，光除了能引发氧化反应外也能引发还原反应，一些基态条件下不发生的氧化还原反应可在光激发下进行[44]。激发态羰基发生分子内还原即 Norrish Ⅰ型反应，由于激发态酮中的羰基氧原子一般是亲电的，因此也能和一个适当的氢给予体发生分子间的氢提取。许多酮和醛在激发态时夺取溶剂中的氢原子形成两个自由基，这两个自由基再结合或发生歧化，使羰基还原到羟基。当溶剂是羰基的还原形式时，发生光化学下的片呐醇还原。反应是通过 $n\rightarrow\pi^*$ 激发态羰基进行的。光还原常和其他光化学反应竞争，产物相对较复杂。





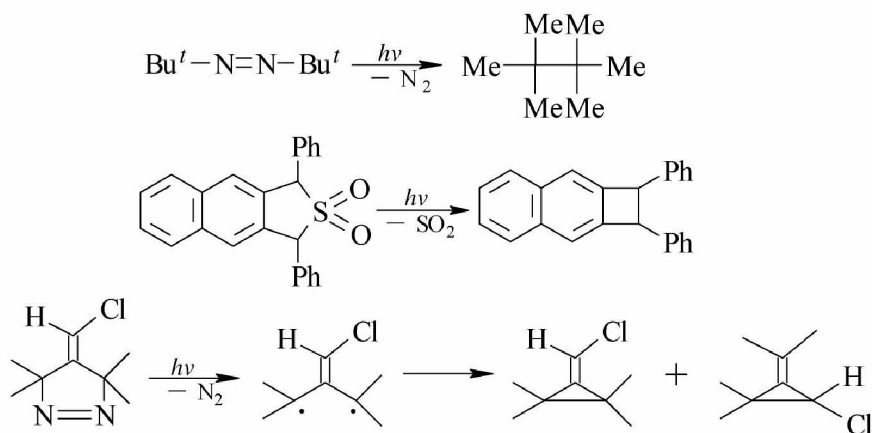
醌类光解发生还原时，激发态醌由溶剂中夺取氢生成半醌游离基，歧化后得到醌和二酚。

辅酶 Q 又称**原醌**或**泛醌**，侧链有不同长度的异戊二烯链，它们也是通过这几种状态的变换参与呼吸链或光合链中的电子传递作用的，也能和活性氧等各种活性自由基作用从而起到抗肿瘤作用。

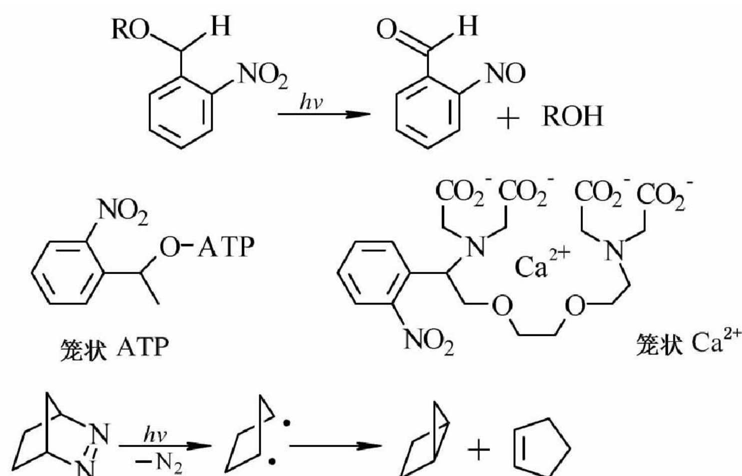


6.7 光消除反应

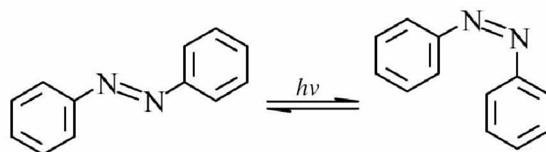
光消除反应包括那些受光激发引起的一种或多种碎片损失的光反应。除了羰基化合物引起一氧化碳的损失外，常见的还有分子氮和二氧化硫、氧化氮等引起的光消除反应。



接在氧、氮等杂原子上的邻硝基苄基是一类非常有效的可由光消除的保护基。它在 300～360 nm 处有吸收，蛋白质和核酸等一些生物活性分子在该区域也有吸收，故在生物医学领域能有所应用。如，可利用一些笼状官能团(caged groups)化合物，它们经光解后释放出所需的小分子来控制一些生理过程。笼状 ATP 或 Ca^{2+} 光解后就可释放出 ATP 和 Ca^{2+} 来。

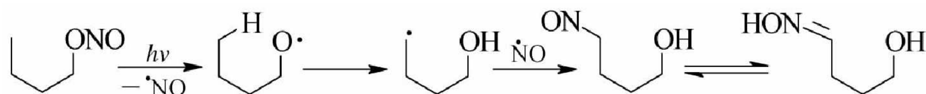


偶氮苯则因苯基自由基不易生成，故光解后主要发生顺/反异构化反应。这两个异构体的吸收波长不同，故可应用光化学控制两者之比。

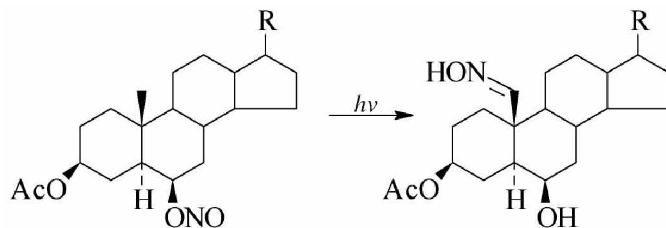


6.8 亚硝酸酯的光解反应

应用光化学反应合成的有机分子最成功的例子之一是 **Barton 反应**。光反应中有机亚硝酸酯在 220～230 nm 和 310～385 nm 处吸收，发生 O—N 键断裂。继之 δ-碳上的氢原子被烷氧基提取，形成碳游离基再按不同的反应途径反应。在 Barton 反应中，碳游离基和最初光化学步骤放出来的 NO 再结合形成烷基亚硝基化合物并异构化为肟。有机亚硝酸酯光解转化成亚硝基酸的反应称为 Barton 反应[45]。反应时通常使用滤波器限制辐射光波长在 300 nm 以上，以避免高能短波辐射引起有害的副反应。

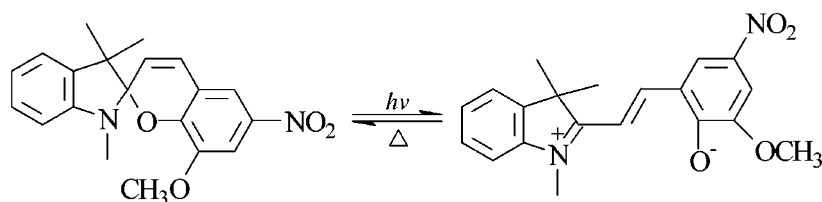


δ-位碳上有氢原子以利于发生氢原子转移是该反应的一个关键因素。利用这个反应将甾族化合物中不活泼的部位变成活泼的基团是较为成功的。



在自然界里，植物中的水和二氧化碳通过叶绿素的作用，在太阳光的照射下转化为碳水化合物，放出氧气，完成光合作用，系统的自由能增加，实现了太阳能向植物化学能的转化。随着

对光合作用机理探求的逐步深入，在人工模拟光合作用方面的研究引起人们极大的兴趣。同时，有机光化学发展至今，已取得了巨大成功和变化，现代光化学包括微光化学的发展对电子激发态的研究所建立的新概念和理论及实验方法大大加深了人们对光和物质相互作用本质的认识。对了解光合作用及生命过程和开创新的有机反应提供了重要基础，同时在材料、环保及太阳能的利用等领域都发挥着极重要的作用。当前有机光化学研究中有几个很活泼的研究领域，包括理论上和应用上的。如，光诱导电子转移过程、电子激发态的能量传递、光合作用模拟、激发态反应中间体的结构、光能转换、各种光致物理化学变化材料、超分子的光化学等等。可以说这是一个既有重大理论意义又具重要应用前景的前沿领域。如，关于**“分子剪裁”**的设想，运用大功率红外激光器的高强度红外光辐照，使一个分子在瞬间吸收多个光子，能够沿着振动能级像爬格子一样一级一级到达我们所要求的电子激发状态，从而可以发生专一性的光化学反应。虽然这一设想至今尚未能实现，因为能量会传递到分子的其他键上。超快速激光技术的发展为研究激发态分子的光化学提供了有力的工具。又如，某些有机化合物在光照射下，能够由异构化、环化、离子型或自由基型的断键、氧化还原等各种机理过程而发生可逆的化学结构改变，同时产生颜色变化，即**光致变色**(photochromism)。利用此特性已在各种感光、信息存储、伪装保密、开关及装饰材料等军工和民用领域制成光子器件。分步双激光技术对其他各种光敏材料及光化学分子器件的研究也非常引人注目。胶束、束胞、分子筛等分子聚集体中的光化学反应比均相体学中的效率和选择性更好也是近年引起人们注意的领域[46]。工业上，光有机合成主要利用光量子效率高和光能消耗低的自由基链式反应来得到产物。如通过烷烃和二氧化硫/氯气或二氧化硫/氧气分别生成烷基磺酰氯和烷基磺酸，用环己烷与亚硝酰氯光化学反应生成ε-己内酰胺等都是成功的例子。

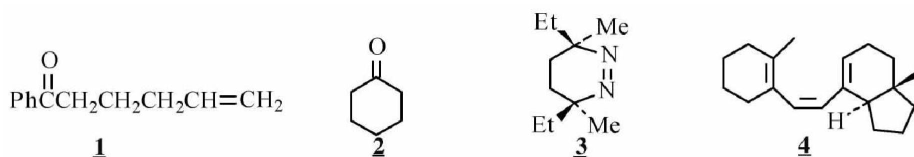


有机光化学的理论和应用前景是非常广阔的，产生不对称诱导的有机光反应也已得到应用和发展并成为研究热点，与热反应不同，高温光化学反应仍可得到高 *ee* 值[47]。

从绿色化学的角度来看，光化学反应所用的试剂是相当干净的不会产生污染的光[48]。但光化学反应由于受到设备装置的限制而在工业上的应用仍不多见，单一的光反应常常只在较稀的浓度下发生也是一个不利因素。

习　　题

6-1　给出下列 4 个化合物发生光化学反应的历程和产物。



6-2　解释下列反应结果：

1) $\xrightarrow{h\nu}$ 2) $\xrightarrow{h\nu}$

3) $\xrightarrow{h\nu}$ $CH_3CH{=}CHCH_2OCOH$ + $CH_3CH(CHO)CH_2CHO$ + 环丙基$-CH_3$ + $CH_3CH{=}CH_2$ + CO_2

多 少 微量

4) $\xrightarrow{h\nu}$ 5) Ph $\xrightarrow{h\nu}$ Ph + Ph OH

6) $\xrightarrow{h\nu}$ + +

7) HO $\xrightarrow{h\nu}$ HO 8) $\xrightarrow{h\nu}$ + +

9) CHO Ph $\xrightarrow{h\nu}$ CHO Ph

10）顺-或反-2-丁烯的二聚反应常常得不到立体专一性的产物。

11）甲基环己烯光照下加入酸性甲醇可生成亚甲基环己烷和甲基1-甲基环己基醚。环戊烯衍生物在同样条件下不反应。

$\xrightarrow[h\nu]{CH_3OH\ /\ H^+}$ + OCH_3

6-3 苯并桶烯 5 直接光解反应时生成 6，有丙酮存在时生成 7 和 8，试给出这些过程。

D D $\xrightarrow{h\nu}$ D D D D D D

5 6 7 8

6-4 工业上以香茅醇为原料经光氧化反应后可以合成玫瑰醚香料。试给出中间体产物的结构并对反应过程作出说明。

OH $\xrightarrow[Na_2SO_3]{^1O_2}$ $\xrightarrow{H_3O^+}$ O

6-5 有人曾设想 3-苯基丙醛的光化脱羰反应中有一个桥形自由基中间体产生，试提出一个实验证实该设想是否合理。

$PhCH_2CH_2CHO \xrightarrow[-CO]{h\nu}$ [桥形自由基] $\longrightarrow PhCH_2CH_3$

参考文献

[1] a) Ramamurthy V, Turro N J. *Chem Rev*, **1993**, *93*:1. b) Svoboda, J. Konig B. *ibid*, **2006**, *106*:5413.

[2] a) Turro N J, Ramanmurthy V, Cherry W. *Chem Rev*, **1978**, *78*:125. b) Robb M A, Bernardi F, Olivucci M. *Pure Appl chem*, **1995**, *67*: 783.

[3] Turro N J. *J Chem Educ*, **1969**, *46*:2.

[4] Koziar J C, Cowan D O. *Acc Chem Res*, **1978**, *11*:334.

[5] Freed K F. *Acc Chem Res*, **1978**, *11*:74.

[6] Levanon H, Norris J R. *Chem Rev*, **1978**, *78*:185.

[7] Albini A. *Synthesis*, **1981**, 249.

[8] Dilling W L, Kroening R D, Little J C. *J Amer Chem Soc*, **1970**, *92*:928.

[9] Eaton P E. *Acc Chem Res*, **1968**, *1*:50.

[10] Barltrop J A, Carless H A J. *J Amer Chem Soc*, **1972**, *94*:1951.

[11] a) Sonnet P E. *Tetrahedron*, **1980**, *36*:557. b) Waldeck D H. *Chem Rev*, **1991**, *91*:415.

[12] a) Blackburn E V, Timmons C J. *Q Rev Chem Soc*, **1969**, *23*:482. b) Arai T, Tokumaru K. *Chem Rev*, **1993**, 93:23. c) Mazzucato U, Momicchiol F. *Chem Rev*, **1991**, *91*:1679. d) Kuhni J, Besler P. *Org Lett*, **2007**, *9*:1915.

[13] a) Eaton P E, Lin K. *J Amer Chem Soc*, **1964**, *86*: 2087. b) Nebe W G, Fonken G J. *ibid*, **1968**, *33*: 1671. c) Rando R R, Doering E. *J Org Chem*. **1979**, *4*:7.

[14] Goodman J L, Peters K S, Misawa H, Caldwell R A. *J Amer Chem Soc*. **1986**, *108*:6803.

[15] a) Schuster D I, Lem G, Kaprinidis N A. *Chem Rev*, **1993**, *93*:3. b) Winkler J D, Bowen C M, Liotta F. *idid*, **1995**, *95*:2003. c) Gulten S, Sharpe A, Baker J R, B-Milbum K I. Tetrahedron, **2007**, *63*:3659.

[16] a) Hixson S S, Mariano P S, Zimmerman H E. *Chem Rev*, **1973**, *73*:531. b) Zimmerman H E. *Org Photochem*, **1991**, *11*:1. *Acc Chem Res*, **1982**, *15*:312.

[17] Zimmerman H E, Pincock J A. *J Amer Chem Soc*, **1973**, *95*:2957. Z- Armesto D. *Chem Rev.*, **1996**, *96*:3065.

[18] Zimmerman H E, Grunewald G L. *J Amer Chem Soc*, **1966**, *88*:183.

[19] Zimmerman H E, Givens R S, Pagni R M. *J Amer Chem Soc*, **1968**, *90*:6096.

[20] a) Weedon A C. *Photochem*, **1991**, *22*:221. b) Mattay J. *Angew Chem Int Ed Engl*, **2007**, *46*:663.

[21] Tamelen E E van, Pappas S P, Kirk K L. *J Amer Chem Soc*, **1971**, *93*:6093.

[22] a) Morrison H. *Acc Chem Res*, **1979**, *12*:383. b) Mani J, Schuttel S, Zhang C, *Helv Chim Acta*, **1989**, *72*:487. c) Cornelisse J. *Chem Rev*, **1993**, *93*:615.

[23] a) Cornelisse J. *Pure Appl Chem*, **1975**, *41*:433. b) Cornelisse J, Havinga E. *Chem Rev*, **1975**, *75*: 353. c) Mangion D, Arnold D R. *Acc Chem Res*, **2002**, *35*:297.

[24] Zimmerman H E, Sandel V R. *J Amer Chem Soc*, **1963**, *85*:915.

[25] Wubbels G G, Halverson A M, Oxman J D. *J Amer Chem Soc*, **1980**, *102*:4848.

[26] Sundberg R J. *Org Photochem*, **1983**, *6*:121.

[27] a) Bellus D, Hidlovic P. *Chem Rev*, **1967**, *67*:599. b) Bellus D. *Adv Photochem*, **1971**, *8*:109. c) Kalmus C E, Hercules D M. *J Amer Chem Soc*, **1974**, *96*:449.

[28] a) Brand J C D, Williamson D G. *Adv Phys Org Chem*, **1963**, *1*:365. b) Horspool W M. *Photochem*, **1991**, *22*: 59. c) Pausen S E, Liu D-L, Orzechowska G E, Campos L M, Houk K N. *J Org Chem*, **2006**, *71*:6403.

[29] a) Swenton J S. *J Chem Educ*, **1969**, *46*:217. b) Coyle J D, Carless H A J. *Chem Soc Rev*, **1972**, *1*: 465. c) Yates P, Loutfy R O. *Acc Chem Res*, **1975**, *8*:209.

[30] a) Wagner P J. *Acc Chem Res*, **1971**, *4*:168, **1989**, *22*:83. b) Wagner P J, Park B S. *Org Photochem*, **1991**, *11*:227. c) Ihmels H, Scheffer J R. *Tetrahedron*, **1999**, *55*:885. d) Goez M, Zubarey V. *Angew Chem Int Ed Engl*. **2006**, *45*:2135.

[31] Casey C P, Boggs R A. *J Amer Chem Soc*, **1972**, *94*:6457.

[32] Oppolzer W. *Acc Chem Res*, **1982**, *15*:135.

[33] a) Quinkert G. *Pure Appl Chem*, **1973**, *33*:285. b) Schuster D I, Lem G, Kaprinidis N A. *Chem Rev*. **1993**, *93*:3.

[34] a) Zimmerman H E. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1969**, *8*:1. b) Zimmerman H E, Schuster D I. *J Amer Chem Soc*, **1962**, *84*:4527.

[35] a) Rigaudy J. *Pure Appl Chem*, **1968**, *16*:169. b) Prein M, Adam W. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1996**, *18*:477.

[36] a) Clennan E L, Camps P. *Tetrahedron*, **2005**, *61*:6665. b) Schiweitzer C, Schimidt R. *Chem Rev*, **2003**, *103*:1685.

[37] a) 王则民. 大学化学, **1991**, *4*:46. b) Gorman A A, Rodgers M A J. *Chem Soc Rev*. **1981**, *10*:205. c) Frimer A A. *Chem Rev*, **1979**, *79*:359. d) Foote C S, Ando W, Wexler S, Higgins D R. *J Amer Chem Soc*. **1968**, *90*:975. e) Greer A. *Acc Chem Res*. **2006** *39*:797.

[38] a) Denny R W, Nickon A. *Org Reac*, **1973**, *20*:133. b) 姜淑芳,徐春祥. 化学通报, **1995**, *3*:18. c) Strataki M, Orfanopoulos M. *Tetrahedron*, **2000**, *56*:1595. d) Clennan E J. *ibid*, **2000**, *56*:9151. e) Fudickar W, Vorndran K, Linker T. *Tetrahedron*, **2006**, *62*:16039.

[39] Schenck G O, Neumuller O, Ohloff G, Schroeter S. *Liebigs Ann Chem*, **1965**, *687*:26.

[40] a) Adam W, Cilento G. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1983**, *22*:529. b) Kearns D R. *Chem Rev*, **1971**, *71*:395.

[41] a) McCapra F. *Prog. Phys. Org. Chem*. **1973**, *8*:231. b) Kricka L J. *Anal Chem*, **1999**, *71*:305R.

[42] a) Balci M. *Chem Rev*, **1981**, *81*:91. b) Adam W, Prein M. *Acc Chem Res*, **1996**, *29*:275.

[43] a) Rigaudy J. *Pure Appl Chem*, **1967**, *15*:169. b) Wasserman H H, Ives J L. *Tetrahedron*, **1981**, *37*:1825.

[44] Cox A. *Photochem*, **1990**, *21*:374.

[45] Barton D H R. *Pure Appl Chem*, **1967**, *15*:1.

[46] a) 樊美公. 化学进展, **1997**, *2*:170. b) Irie M. *Chen Rev*, **2000**, *00*:1683. c) Li H R, Wu L Z, Tung C H. *J Amer Chem Rev*, **2000**, *122*:2446.

[47] a) Inone Y, Sugahara N, Wada T. *Pule Appl Chem*. **2001**, *73*:475. b) Griesbeck A G, Meierhenrich U J. *Angew Chem Int Ed* Engl, **2002**, *41*:3147. c) Wasielewski M R. *J Org Chem*, **2007**, *71*: 5051.

[48] a) Albiui A, Fagnoni M, Mella M. *Pure Appl Chem*. **2000**, *72*:1321. b) Albini A, Fagnoni M. *Green Chem* **2004**, *6*:1.

7 有机反应机理和测定方法

反应机理也称反应历程。人们对有机反应通过机理的描述不再仅仅是结构之间的形式转换，而有了深层次的动态机制和定量内容。这样，表面上数目十分庞大的各种有机化学反应可以按几个类型归纳，从中我们可以找出反应物和产物的结构、转换机制和反应条件的内在联系。

一个反应方程式告诉我们反应的原料、条件及产物和副产物，除此外，它并未表明反应过程是怎样进行的、在反应中是哪个键先破裂、破裂次序、每步相对速率、原子在反应过程中的结合情况等等。一个完整的确定无误的反应机理应该告诉人们在反应物分子变为产物分子的过程中所有原子在不同时刻的准确位置，它们之间的相互关系及体系在反应过程中的结构和能量。反应过程中由分子碰撞到激烈振动从而发生旧键的断裂及新键的形成是在 10^{-13} s 左右发生的，故而需要有分辨力比其还快的观察分析仪器来了解反应全过程，标出分子中的原子在反应过程中作为时间函数的准确位置。

20 世纪 80 年代末，Zewail A H 成功研制了世界最快速的闪光照相机，这种照相机实际上是一台激光器，它应用的脉冲时间只有几十 fs(10^{-15}s)，通过不断改变两个脉冲之间的时间长短，就可追踪显示化学反应从开始到结束的全过程。Zewail 因其工作而被授予 1999 年诺贝尔化学奖。他的研究成果改变了人们对化学反应的认识，可以让人们通过"慢动作"观察处于化学反应过程中的原子与分子中化学键的连接和断裂的转变状态，跟踪观看化学反应的全过程。这项工作最初集中于气态分子的简单化学反应，而今已推广应用到液体和固体的化学变化，从而产生了一门被称为飞秒化学的新学科[1]。

量子力学建立至今已有 70 多年，这使得从理论上来了解及计算电子和原子核怎样相互作用并构成各种形式的分子已经成为可能。量子化学的计算不仅能得到分子内部的结构及其相互作用的信息，也能提供化学反应过程更深层次的线索。1998 年的诺贝尔化学奖授予两位美国科学家 Kohn W 和 Pople J。前者发展了密度泛函理论，在描述原子结合的简化数学上奠定了基础。他提出，不必考虑分子中众多电子的每一个电子的运动，而只要知道定域在空间任意一点的平均电子数就够了，如果电子的空间分布(电子密度)已知，则体系的总能量可以计算出来。基于该理论的计算机程序已经问世，使计算分子的几何构型、能量及描述化学反应都成为可能。Pople 则发展了量子化学方法论，其设计的 GAUSSIAN 系列程序功能完善且易于被研究人员所接受并在化学、物理、天文、生物、材料等领域得到广泛应用。他们的获奖再次表明，化学已不再是一门单纯的实验科学，量子化学的发展将引起化学研究的深层次革命[2]。

目前关于有机反应机理的描述都没有足够的直接证据，主要还是根据一些实验结果及所观察到的现象和模型而做出的合理的理论假设和判断。我们可以说，某些证据支持某一机理，某一反应历程和实验事实是相符合的。确定和提出一个机理需要多方面的证据并能圆满解释

现有的所有实验结果。虽然对绝大多数反应过程，人们已经提出了许多机理，但迄今为止尚未有一个反应机理被真正证明过，被化学家公认和接受的机理或整个反应过程比较清楚的反应也还不是很多，有大量工作等待人们去探索。当某一反应历程对所有的实验事实都能作出圆满解释，并且根据该历程所作出的预测也能与实验结果相符合时，还不能认为这个历程就是唯一完全正确的，因为还有其他可能的机理也能满足。因此，在反应机理的研究中关键的还是要举出各种各样的可能性，通常这是根据我们掌握的化学经验知识和对反应分子的直观认识来做到的。

对数目庞大的各种表面上互不相关联的有机反应，通过反应机理的研究，揭示出它们的实质关系，并用少数几条原则将它们互相关联起来，从而能深入系统地掌握反应内在的规律性。更重要的是可以根据反应历程选择最适当的反应条件以提高所需产物的得率。我们对反应的了解越深入，对其加以控制的能力也越强。同时也为我们提供了新合成路线及制备新产物的根据。因此，了解反应历程，除了满足好奇心，知其然还要知其所以然外，它还能导致对有机反应观察的理性化、科学化和相关化、简单化；推测某些未知反应的可能特性，改变反应条件，加快反应速率并提高反应产率。

7.1 底物、试剂和反应中的电子转移

有机反应中某一个反应物被称为进攻试剂，另一个反应物被称为反应底物。

通常称反应中与试剂发生反应的有机化合物为**底物**(substrate)。底物和试剂是相对而言的，一般把无机化合物看作试剂，把能转化为所需产物的有机化合物或能提供碳去成键的称为底物。当形成 C—C 键时，在异裂反应中，试剂提供电子对，底物则得到一对电子。当底物分子异裂时，通常将不带碳的部分称为离去基团，离去基团带有一对电子的称为**离核体**，离去基团不带电子对的称为**离电体**。

绝大多数反应试剂是具有偶数电子的**离子型**(ionic)**试剂**，少数是可以给出具有单电子组分的**自由基型试剂**。对一个分子而言，通常兼具亲电和亲核反应中心，大多数情况下其中只有一种是主要的，这就反映出它是属于亲电的或亲核的。如 Br_2，$Br^{\delta+}\cdots Br^{\delta-}$，由于 Br^+ 具有较高能量，它决定了反应性质，所以 Br_2 属于亲电试剂。HCN 显示出亲核活性，因为 CN^- 的能量和活性都比 H^+ 大，所以 HCN 总是进攻分子的亲电中心以供给电子对。水分子中两个中心区别不大，亲电中心 $H^{\delta+}$ 和亲核中心 $OH^{\delta-}$ 这两端的活性都不大，所以水一般不易进行亲电或亲核反应。

有机反应方程式常常不要求配平，而且有较为简单易行的一些表示方法来强调不同的要点。如一个反应，原料 **A**、试剂 **B**、产物 **C**、副产物 **D**，可表示为 $A+B \longrightarrow C+D$。温度、压力、溶剂、催化剂等反应条件及产率等都可以放在单箭头符号的上方或下方。若要强调 **A** 是反应原料，则可将 **B** 也置于箭头上，**D** 也可略去不提。这样，反应方程式就简化为 $A \xrightarrow{B} C$。有时候，一个方程式也能表示出多步反应来，从原料到产物的各个中间产物都可忽略不提。因此，有机反应方程式在绝大部分场合下不是一个配比平衡的反应。反应 $A \xrightarrow[y.\ 90\%]{B} C$，**产率**(yield)90%意味着若用 1 mol 原料 **A**，可以得到 0.9 mol **C**。10%的损失可能是生成了副产物，也可能是实验操作中损失掉了。产率往往指出这个反应有多大的成功性，不同的人处理同一个反应会

得到不同的产率，这与经验和实验技术密切相关。

在有机反应方程式和结构式的表达中还常看到**弯箭头**(curved arrow)符号“↷”，它表示一对电子从箭头符号尾巴所在处的一个原子或价键移向箭头所在处的另一个原子或价键，半箭头符号“⇀”则表示只有一个单电子的转移。利用电荷平衡原则，搞清分子中哪个原子或部位带何种电荷以及电子的流向如何，从而能够理解反应是如何发生的。“⇌”表示可逆反应；“↔”表示共振；“≡”表示相等或相当于；“⟶⟶”和“→→”都表示多步骤的反应；“⟶”表示反应产物和原料的构型反转。这些符号反映出不同的现象和过程，不可搞错或乱用。

7.2 机理和反应的类型

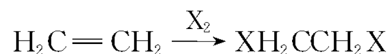
有机反应总是可以“从发生了什么”和“怎样发生的”这两个方面来理解。从反应过程看，涉及旧键的破裂和新键的形成。根据旧键的破裂情况(新键的形成即逆过程)可以把有机反应机理归纳为以下三个类型。

1) 极性反应　键破裂时在一个碎片上留有两个电子的反应属于**极性反应**，又称异裂反应。



$$A:B \longrightarrow A^{+} + :B^{-}$$

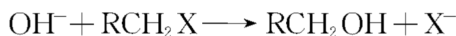
此时，成键的一对电子为某一原子(团)所占用，这样的反应一般在酸、碱等极性物质和极性溶剂存在下进行。极性反应常常涉及离子中间体，故又称离子型反应。离子型反应分为亲电和亲核两大类。在**亲电反应**中，反应试剂需要电荷或接近电子云，与反应底物中能供给电子的部分发生反应。例如，烯和卤素的加成反应：



$$H_2C{=}CH_2 \xrightarrow{X_2} XH_2CCH_2X$$

反应从卤素正离子进攻电荷密度大的双键碳开始。这类需要电荷的试剂称为**亲电试剂**，常用 E^{+} 表示，由亲电试剂进攻而引发的反应称为亲电反应。

亲核反应是在能提供电子的试剂与反应底物中需要电子的部分之间发生的反应，如卤代烃的水解。



$$OH^{-} + RCH_2X \longrightarrow RCH_2OH + X^{-}$$

反应是由 OH^{-} 进攻与卤素相连的带正电荷的碳，卤素带着一对电子离去。该反应是由能供给电子的试剂进攻具有正电荷的碳原子而发生的，这类能供给电子的试剂称为**亲核试剂**(nucleophilic reagent)，常用 Nu^{-} 表示，由亲核试剂进攻开始的反应称为亲核反应。

极性反应只是亲核试剂把一对电子给反应底物，或亲电试剂从反应底物中取走一对电子，不一定非有离子中间体存在。人们还发现有不少原来认为是通过极性反应途径进行的反应，实际上并未发生一对电子的转移，而只是一个电子的转移，称为**单电子转移**(single electron transfer)反应。

2) 自由基反应　键断裂时成键的一对电子平均分给两个成键的原子(团)，生成自由基中间体。



$$A:B \longrightarrow A\cdot + B\cdot$$

这种断裂方式又称均裂，生成的带有一个单电子的原子(团)称为自由基(或游离基)，反应一般在光和热的作用下进行，经过均裂生成游离基后发生的反应称为**自由基**(radical)反应。

3) 协同反应　旧键破裂的同时新键也已经生成的反应称为协同反应，反应中没有任何离子或自由基中间体存在。

若从反应物和产物之间的相互关系看，数量极为众多的有机反应可以分为以下几类。

1) 取代反应　反应底物的一个原子(团)被另一个原子(团)取代的反应。根据试剂类型可以分为亲核取代(substitution)、亲电取代和自由基取代三种反应：



$$Nu^- (E^+, R\cdot) + R'—L \longrightarrow R'—Nu(E, R) + L^- (L^+, L\cdot)$$

Nu^-为亲核试剂，E^+为亲电试剂，R·为自由基；L为离去基团。

2) 加成反应　反应底物的不饱和重键破裂生成饱和的单键的反应，根据引发反应的试剂也可分为亲核加成(addition)、亲电加成和自由基加成及协同加成四种类型。

3) 消除反应　反应中从底物中除去两个或几个原子(团)的反应，可分为极性消除或协同消除，或分为α-、β-消除等等。

4) 重排反应　反应中底物的一个原子(团)从一个原子(团)迁移到分子中另一个原子处，迁移原子(团)可以带或不带电子进行反应。反应后底物的构造发生变化。

5) 氧化还原反应　反应底物被氧化或还原。

7.3　与反应有关的热力学和动力学要求

水只向低处流，除非有其他手段，否则它决不会向上跑。化学反应也是如此，要使反应能够发生，产物的自由能必须低于反应物的自由能。A+B⟶C+D，A和B的标准生成自由能的总量大于产物C和D的总量时反应的平衡趋向右方。化学热力学告诉我们反应系统转移到它的最稳状态(即最低自由能)的趋势及系统组分可能达到的限度，也就是一个化学反应能不能自发地进行。如果能自发进行，那么接下来要讨论进行到什么程度而终止。这就是热力学所要阐述的问题——平衡问题。因此热力学研究在化学变化或物理变化过程中从始态到终态伴随发展的能量变化。热力学第二定律圆满地解决了化学反应进行的方向和程度问题，它告诉我们反应始终态之间的焓变ΔH和熵变ΔS及自由能变化ΔG，但未涉及反应过程。恒温恒压下，这些热量的关系式为：

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = -2.30RT\lg K$$

对于反应$A \xrightarrow{K} B$，$K = [B]/[A]$，25℃平衡时，当[B]为99%、[A]为1%时，ΔG^0为$-11.42\ kJ \cdot mol^{-1}$；当[B]达到99.9%时，$\Delta G^0$为$-17.1\ kJ \cdot mol^{-1}$。虽然有机反应原则上都是可逆的、不完全的，不能进行到底，实际上当反应平衡时有99.9%的反应被转化为产物时就被认为这是一个很完全的反应。知道一个反应的自由能变化，就使对反应平衡位置的计算有了可能，也就指出了该化学过程的可实现性。

热力学关系式中的ΔH是反应物和产物之间的键能差，放热反应时ΔH^0为负值，吸热反应时ΔH为正值，键能还和电子因素、共振、结构张力、溶剂化能等因素有关。ΔS则是对一个体系的无序性量度，涉及分子的平动、转动和振动方式能，其中平动能的影响最大。体系有序性越小，S值越大，混乱度越大。对于某个化学反应，可以大体粗略地从反应前后分子数的改

变来判别体系有序性的变化，反应后分子数增加的话，混乱度也增大，熵值增加。反之，反应后分子数变小，熵值也变小，混乱度降低，有序性增加。反应前后分子数没有改变的，体系的熵值也基本上可以看作没有变化。但像环丙烷开环形成丙烯这类反应，原料中僵硬的环被打开，产物的开链结构绕碳碳单键的旋转增加，熵值也加大了。可以看出，要使反应能够自由发生，最好是低焓变和高熵变过程，这样可以得到较大的$-\Delta G^0$，使反应平衡点大大偏向于产物。许多有机反应的ΔS值较小，可以忽略，所以经常用ΔH^0来预测反应的进行程度，但在某些情况下，ΔS不可忽略，如反应物是液体而产物是气体时ΔS就较大，产物的分子数小于反应物的分子数或闭环反应时的熵变对反应的影响都很重要。如乙酸和乙醇的酯化反应与γ-羟基丁酸发生分子内酯化反应的焓值大致相同，但后者的熵增值大得多，反应平衡常数也大得多了。此外从关系式也可以看出，ΔS的影响与温度密切相关。许多有机反应只能在高温下发生即由于温度升高时，ΔS的影响变得重要了，有时还超过了焓变的影响。

因此，一个化学反应的自由能ΔG变小是反应的推动力，ΔG变小的数值越大，反应的推动力也越大，反应进行的程度也越大[3]。

可以看出，对于放热（$\Delta H < 0$）和分子数增大（$\Delta S > 0$）的反应，体系的自由能变化ΔG必定小于零。在所有温度范围内该反应都能自发进行。对于$\Delta H > 0$和$\Delta S < 0$的反应则在任何温度下都不能自发进行。对于放热（$\Delta H < 0$）和分子数减小（$\Delta S < 0$）的反应，只有$|\Delta H| > |T\Delta S|$时反应才可自发进行，此时低温是有利于反应进行的。如乙烯催化加氢的反应在常温时可以自发进行，而高温时其逆反应乙烷脱氢成了自发的了。同理，高温有利于吸热（$\Delta H > 0$）和分子数增大（$\Delta S > 0$）的反应。

不少有机化合物的标准自由能数值已经得到测定，这有助于我们预测不少反应可以进行的程度。但化学热力学只给我们指出一个反应发生的基本要求是ΔG为负值，这并不能说明是否存在着一个能量上有利的潜在反应途径，也就是说，并没有告诉我们反应所需的时间。$-\Delta G$并不是反应能自动发生的充分条件，只是一个必要条件，如烃在室温下是稳定的，尽管它被氧化为H_2O和CO_2的反应是一个较大ΔG负值的反应。这就告诉我们，一个反应若要发生，还必须克服一个能障。也就是说，一个化学反应还有另一个问题要注意，即如果一个化学反应能自发进行，那么它进行得是快还是慢，多快或多慢，这就是动力学所要讨论的问题——速率问题。对反应速率的处理研究主要有碰撞理论和过渡态理论两种学说。碰撞理论认为，反应速率取决于产生必要碰撞的频率，分子或离子为了进行反应必须相互碰撞，除了空间因素或碰撞的方向外，碰撞的分子还必须有足以引起反应的活化能才能反应。在熟知的 Arrhenius 方程式中，$K = A \cdot e^{-E_{活}/RT}$。前项指数$A$为碰撞和空间因素，$E_{活}$即反应分子必须具有的活化能。另一种处理反应速率和活化能问题的方法是过渡态理论，它把基元反应作为一个连续的两步电子变迁过程，第一步是在反应途径的能量最高点生成过渡态，第二步才由过渡态分解为产物。这一步的速率极快，据理论计算约10^{-13} s。具有足够能量的分子彼此以适当的空间取向相互靠近到一定程度时，不一定要相互碰撞也会引起分子或原子内部结构的连续性变化，使原来以化学键结合的原子间距离增加，没有结合的原子间距离变短形成过渡态构型。反应物分子的部分动能暂时转变为势能形成活化络合物。这种具有足够高的能量，可以发生有效碰撞或彼此接近时能形成过渡态构型的分子为活化分子。要形成过渡态，有一个最低限的能量要求。过渡态理论中的$E_{活}$可以用过渡态的能量和反应物分子的平均能量之差来表示。过渡态理论指出，除了自发反应外，反应过程中总是存在一个能垒，一个基元反应的反应物先要到

达能垒的顶峰变成活化络合物(或活化过渡态 TS)后才成为中间体或产物。这种情况可用图 7-1来表示。

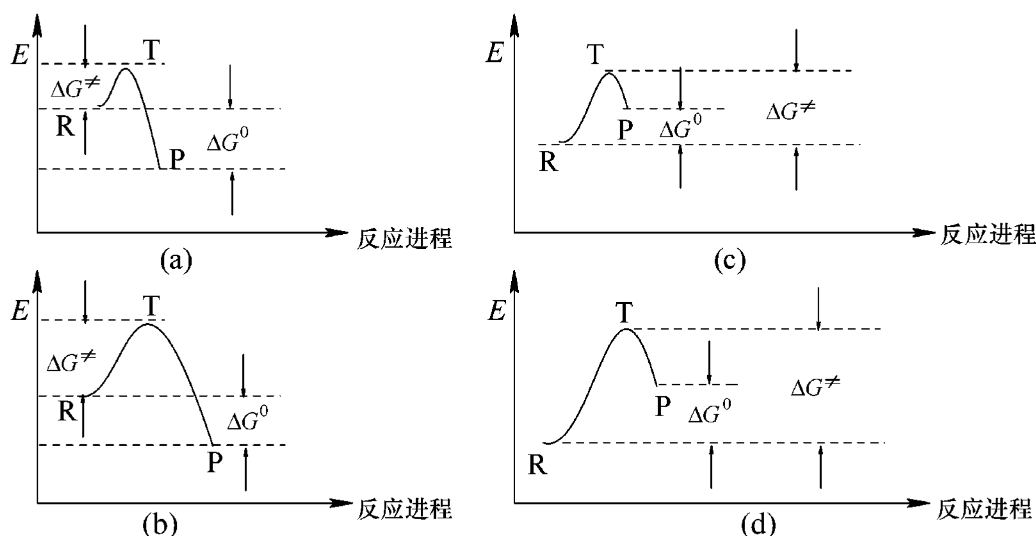
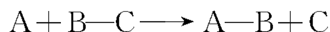


图 7-1 反应进程中体系能量的变化

图 7-1 中(a)和(b)表示从反应物到产物并无中间体的一步放热反应,(c)和(d)则是一步吸热反应。(a)和(c)的活化能相对较小,而(b)和(d)的活化能相对较大。

活化能 $\Delta G^{\neq}$ 是反应发生时必须要克服的能障。对于放热反应,活化能大于零,对于吸热反应,活化能大于反应热。反应物吸收能量并相互靠拢到达能量最高点((a)、(b)两条曲线上的最高点),即所谓的活化络合物(过渡态),它和反应物、产物或中间体不同,并不是一个化学实体,无法分离和用实验观察,仅是一个有一定几何形状和电荷分布的高度不稳定状态。我们可以想象反应体系在进行反应时经过一种状态,在该状态下体系严格地按反应要求达到理想的有效碰撞,此时反应物吸收了足够所需的能量而聚集在一起并随之分解为中间体或产物,如反应:



A+B—C ⟶ A—B+C

反应开始时,体系能量在 R 点,A 进攻 B—C 中的 B 开始反应,它们可以有各种不同的碰撞方式,但只有 A 沿着 B—C 轴向一边靠近形成线性络合物时能量最为有利,才能反应。B—C键变弱,键长增加,共价键开始断裂过程,而 A—B 之间的键开始生成,旧键开始断裂时吸收能量较多,新键开始形成时放出的能量较少,不足以补偿断键要吸收的能量,所以随着反应的进行,核之间和电子之间的相斥均需消耗能量,整个体系的能量开始升高,直到最高点 T,即过渡态[A…B…C]$^{\neq}$,热力学研究告诉我们,有机反应的活化能在大多数情况下均低于其离解能。过渡态理论认为,反应物一旦到达过渡态,一定向产物方向转化,所以过渡态也是反应物向产物过渡的一个**不折回点**(point of no return),也是逆反应的不折回点。随着反应的继续,能量逐步下降,最后 B—C 键完全断裂,A—B 键完全形成,得到产物 P 点,图上的曲线所表示的反应途径是从反应物到产物之间活化自由能要求最低的路线,正逆反应所需能量最低的途径只有这一条。因此,这个途径为正反两个过程都提供了最低的能障,一个反应前进所经过的路径也是在同一条件下逆反应要经过的途径。微观可逆性原理指出,正反应为基元反应,其

逆反应也必为基元反应，且正逆反应具有相同的过渡态。根据正反应研究所推出的过渡态和中间体性质方面的信息可以讨论同样条件下的逆过程(但光化学反应是例外的，因为被激发的分子失去能量的方式并不一样)。由于活化络合物或过渡态只能瞬时存在，对其结构尚无法测定，一般我们通过推理来得到它的某些几何图形信息。根据 Hammod 原理[4]，在任何一个反应步骤中，过渡态的几何图形与自由能更接近的那一边类似。图 7－2(a)中曲线所代表的反应中过渡态的几何图形更靠近反应物而非产物，图 7－2(b)中的情况正相反。而在涉及有中间体的反应里，过渡态的结构更接近中间体。由于对有关中间体的结构一般比过渡态知道得多，因此我们常用中间体的知识推测有关过渡态的结构。中间体位于两个过渡态之间的能量最低处，有一定寿命，在能量曲线图上，中间体的寿命可从曲线凹陷的深度看出。凹陷得浅，暗示下一步的 $\Delta G^{\neq}$ 小，寿命短；凹陷越深，暗示中间体越稳定，寿命越长，而过渡态只有一个转瞬即逝的生存期且代表着反应途径中的能量极大值。

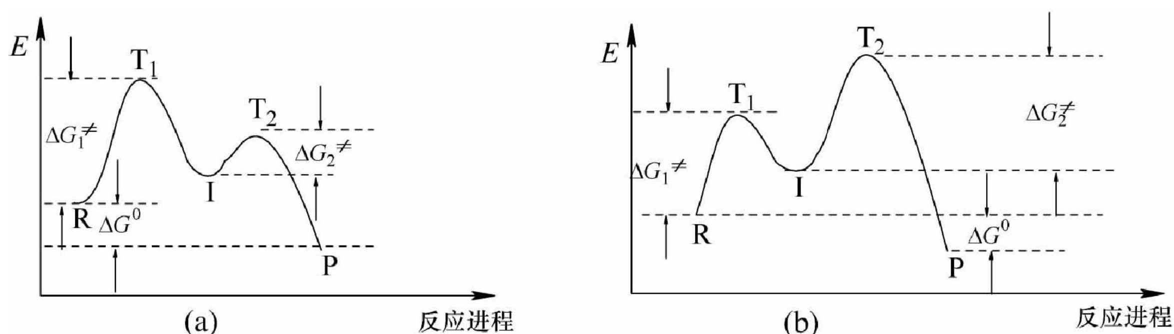
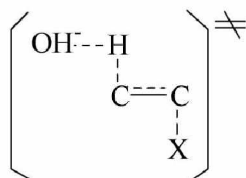


图 7－2　有一个中间体过程的反应进程和能量的关系

在有中间体 I 的反应过程中，反应有两个过渡态分别位于曲线的两个高峰。在图 7－2(a)曲线所代表的反应中，第一步反应到达过渡态 TS_1 要求较大的 $\Delta G_1^{\neq}$，与第二步相比，这是一个慢反应也是决定整个反应速率的一步；第二步反应的 $\Delta G_2^{\neq}$ 较小，这意味着中间体生成后较容易经 TS_2 生成产物。图 7－2(b)中曲线所代表的反应则情况相反，第二步成为决速步骤。

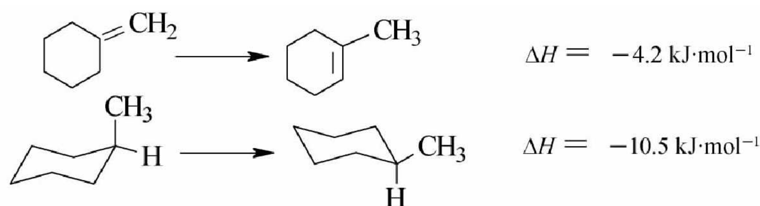
根据过渡理论，过渡态转变为中间体或产物时的速率极快，反应物和过渡态之间存在一个平衡常数 $K^{\neq}$，反应的速率依赖于 $K^{\neq}$。$K^{\neq}$ 和活化自由能 $\Delta G^{\neq}$ 的关系也符合热力学函数关系式 $\Delta G^{\neq} = \Delta H^{\neq} - T\Delta S^{\neq} = -2.303RT\lg K^{\neq}$。可以看出 $\Delta G^{\neq}$ 越大，$K^{\neq}$ 越小。所以在考虑化学反应速率时，$\Delta G^{\neq}$ 是一个最重要的概念，它决定了反应的快慢。一般，$\Delta G^{\neq} < 40\ \mathrm{kJ \cdot mol^{-1}}$ 时反应进行较快，而 $\Delta G^{\neq} > 120\ \mathrm{kJ \cdot mol^{-1}}$ 的反应很慢。$\Delta H^{\neq}$ 包括反应物和过渡态之间的键能差，相当于 $E_{活}$。虽然新键生成可补充额外的能量，但它发生在过渡态之后也就是说只影响 ΔH 的大小。$\Delta S^{\neq}$ 也是指反应物和过渡态之间的熵变，发生反应的分子只有以适当的方位和试剂相接近才显得重要而有意义。如羟基和卤代烃发生 E2 反应生成烯，过渡态中羟基不但一定要靠近 H，而且这个 H 的取向必须和 X 原子成为共平面才可以，OH^- 靠近其他原子或卤代烃取其他空间排列使反应都较难发生。同样道理，大环的闭环反应不易发生，因为它要求处于端基的两个基团要相互靠近相遇，而这只是许多构象中的极少数几个构象，生成过渡态时会损失许多熵，$\Delta S^{\neq} < 0$。因此，$\Delta H^{\neq}$ 越小，$\Delta S^{\neq}$ 越大，则 $\Delta G^{\neq}$ 越小，对反应越有利。此外，根据结构变化最小原则，在表示过渡态时只需表示出旧键的断裂和新键的形成部分而不必涉及其余不参加反应的价键。在 E2 反应中，反应涉及 C—H 和 C—X 的断裂及 C═C 键生成，可用虚

线来表示这些键的变化并表征过渡态结构。

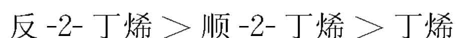


7.4 稳定性、反应活性和反应进程的控制

根据过渡态理论,反应物分子经过一个或几个能量最高的过渡态形成中间体再生成产物或由过渡态直接生成产物。反应物、过渡态、中间体和产物的热力学稳定性对反应进程和产物的分布有着重要意义。稳定性这一概念虽然被广泛使用,但并没有严格的意义。我们知道,能量高的稳定性低,能量低的稳定性高。因此稳定性一般指某物种维持其状态和性质不变的能力,也可从化合物在一定条件下缺乏活性的角度来讨论[5]。但由于同一分子在不同反应条件下的活性差别很大,故从活性讨论的局限更大一点。习惯上我们可以根据化学反应的能量变化 ΔH(反应热)来比较不同分子间的相对稳定性大小。如正辛烷异构化为 2,2,4-三甲基戊烷时放出约 16 $kJ \cdot mol^{-1}$,这说明后者比前者能量低,带支链的烷烃比直链的同分异构体稳定。同样测量反应热可以得知 e 键上的甲基比 a 键上的甲基取代环己烷稳定,亚甲基环己烷不如甲基环己烯稳定等等。



测量从同分异构体出发得到同一产物的反应热也可得到这些同分异构体之间相对稳定性大小的信息。从丁烯和顺-2-丁烯及反-2-丁烯到丁烷放出的反应热分别是 125、119 和 115 $kJ \cdot mol^{-1}$。这表明相对稳定性的大小次序是:


反-2-丁烯 > 顺-2-丁烯 > 丁烯

表面看来,不同的异构体反应物中不稳定者能量较高,似乎应该比稳定的异构体有较高的反应活性。但是,稳定性是分子在基态时能量高低的度量,是静态的热力学性质;反应性是指反应活性、反应方向和反应速率等,是动态的动力学性质。只有在反应历程一定、反应条件也相等的情况下比较它们的稳定性和反应性才有意义。许多情况下稳定性低的异构体反应物反应活性要高。如环丙烷氢化开环可以在 80℃时进行,环丁烷和环戊烷在相同条件下则分别需 200℃和 300℃以上的高温,这是由于环张力引起它们的基态能量从环丙烷到环戊烷是从高到低的,稳定性由低到高,反应性则由高到低。又如羟基位于 a 键上的环己醇氧化到环己酮的反应速率要比羟基位于 e 键上的异构体快,这也和关于稳定性及反应性的一般理解一致[6]。但是也有一些反应表明,稳定性低的反应物不一定比其稳定性高的异构体有高的反应活性。

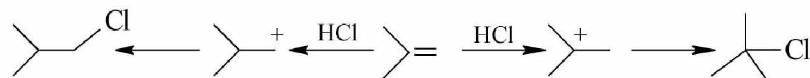
反式-4-叔丁基环己基甲酸乙酯水解的速率比顺式异构体快近 20 倍。叔丁基团在环己烷

上总处于 e 键，因此前者的酯基位于 e 键而顺式异构体位于 a 键。这里的原因可能是由于在体积较大的 a 键上相对于 e 键异构体需较高的活化自由能 $\Delta G^{\neq}$ 到达过渡态，因为 a 键取代衍生物在形成过渡态时会产生更大的空间张力，所以也需要更大的活化能。而且，两个反应的活化自由能之差 $\Delta G^{\neq}$ 比它们的稳定性之差 ΔE 要大，这样 a 键取代物的反应速率就要慢一点。反之，若反应中的过渡态比基态有较小的空间要求，则 a 键取代物所需的活化能较少，反应也快。酯水解过程中基态羰基上的 sp^2 杂化的碳转化为 sp^3 杂化状态时将需要较大的空间。因此，此时反应物之间的稳定性差别对各自反应速率的影响不是主要因素。而在环己醇的氧化反应中，处于张力较大的 a 键羟基的铬酸酯更倾向于消除张力以得到产物，因此反应速率较快。

在环己烷上发生 S_N1 或 E1 反应时，当离去基位于 a 键时，第一步生成碳正离子后将使 1,3-竖键作用得到解除，拥挤程度降低，因此反应相对较快。在发生 S_N2 时，亲核基团从 e 键进攻，如它比离去基团大，过渡态中空间作用较小，同样也是离去基位于 a 键的异构体反应稍快。相反，若进攻基团比离去基团小，则它从 a 键方向进攻 e 键离去基比从 e 键方向进攻 a 键离去基所需活化能低一点，此时反映出离去基位于 e 键的快一点。当反应是 E2 时，则离去基团只有在 a,a 键即反式共平面才最为有利。

也有不少反应反映出反应物的稳定性和反应性之间并无一定规律。如四种丁烯异构体与溴加成的相对反应速率是反-丁-2-烯∶顺-丁-2-烯∶异丁烯∶丁烯为 18∶27∶57∶1，与氯反应时相对速率却是 50∶63∶58∶1，而它们的相对稳定性是反-丁-2-烯＞顺-丁-2-烯＞异丁烯＞丁烯。因此在讨论反应物的稳定性和反应性时要注意反应类别、反应条件，对不同的反应过程要给以分析比较，从而作出合理的说明和预测[7]。

对反应中间体，它越是稳定，意味着越容易生成，根据 Hammond 原理，相应的过渡态也越易形成，所以反应性也越大。也就是说，中间体的稳定性和反应物不同，是一种和反应活性及进程密切相关的动力学性质。如反应中可以生成两种可能的碳正离子中间体，叔碳正离子比伯碳正离子稳定，也容易生成，经由叔碳正离子历程的反应产物也要比经由伯碳正离子的多。



在一定反应条件下，一个从同一反应物出发的反应可能由于竞争反应而产生不同产物。此时应分析出生成目的物途径的诸因素，以便控制反应条件使反应趋向目的产物而获得最佳产率，如



若这两个反应所需能量接近，则这两个反应途径会发生竞争，生成各种产物。这时对产物 B 和 C，哪个反应的反应速率快，则经由该反应生成的产物就相对多一些，如果从 B 或 C 回到 A 所需的活化自由能足够大，使它们不能再回到 A。这样反应产物的比率决定于反应速率的过程称为**动力学控制**(kinetic control)。但如果反应是可逆的，或产物之间相互转化，则当反应平衡完全建立后产物的比例将决定于它们的相对热力学稳定性的大小，这时的反应称为**热力学控制**反应或**平衡控制**反应(thermodynamic control)。由于有机反应通常不快，常常在尚未建立起完全的平衡之前就已中止反应分离产物了，所以得到的一般总是动力学控制的产物为多。在大多数情况下，热力学更稳定的产物也是反应速率较快形成的产物，所以动力学控制和热力学控制反应的方向是一致的(参见图 7－3)。

图 7－3 中 B 的位能比 C 低，但 A→C 所需的 $\Delta G_C^{\neq}$ 比由 A→B 所需的 $\Delta G_B^{\neq}$ 小，因此 A→C 的反应更快一点，C 的比例也要大一点。如果反应是可逆的，即从 B 和 C 回到 A 所需的活化自由能不是太大时，则根据微观可逆性原则，在相同条件下正反应和逆反应的途径相同，所以 C→A 所需的活化能也较低，它能较快地生成 A 再生成 B，累积的结果到达平衡时 B 的比例就要大一点了。

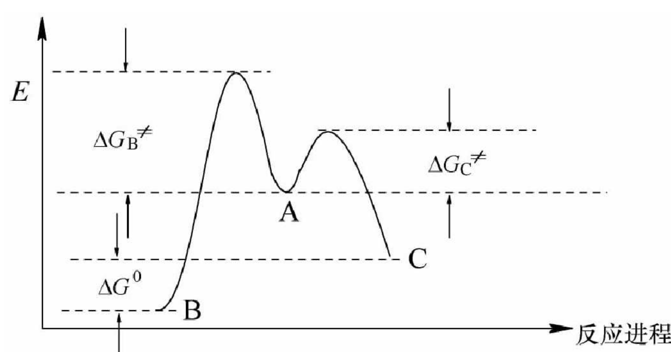
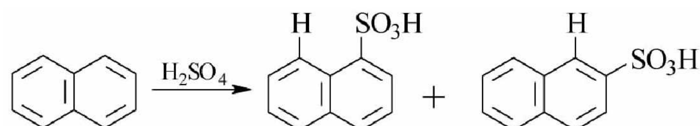


图 7－3 热力学控制和动力学控制与能量关系

在竞争性反应进程中，温度起着极为重要的作用，不同的竞争反应对于温度改变的反响是不同的。自由活化能 $\Delta G^{\neq}$（或 $E_{活}$）不同，引起的反应速率随温度变化的关系也不相同，即温度变化对各个竞争反应的平衡位置的影响不同，利用这一点可以用来控制反应方向。

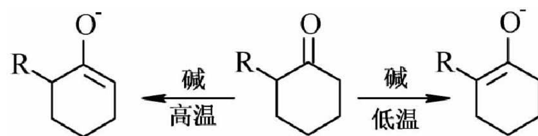
丁二烯和 HX 反应生成 1，2-加成和 1，4-加成的产物与反应温度密切相关（参见 10.1.3）。

在芳香族取代反应中，动力学控制和热力学控制的竞争反应也是很常见的，如

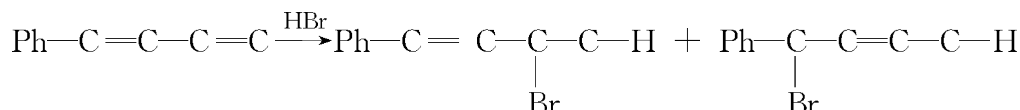


低温反应时，逆反应不显著，以磺化反应为主。磺酸基进攻 α－位形成的活性中间体正离子比进攻β-位形成的中间体稳定，因为前者能生成两个完整的带苯环结构的碳正离子共振式，后者只有一个带苯环结构的正离子共振式，因此反应在 α-位进行所需的活化自由能较小，反应速率快，产物主要是 α-取代物。但反应是可逆的，在高温反应时为热力学控制的过程。α-取代物中磺酸基和 5 位上的 H 之间有一定位阻张力，所以不如β-取代物稳定。这样，在 165℃反应时，β-取代物的比例达到 85％，在 80℃反应时，α-取代物的比例达到 93％。

不对称酮经烯醇负离子发生烷基化反应时有两种途径。多取代一侧生成的烯醇较为稳定；少取代一侧立体位阻小，易于反应，为动力学有利的反应。因此，在低温时反应有利于动力学烯醇盐，而在较高的温度下反应则有利于动力学烯醇盐（参见 4.2.1）。



下面的一个反应得到的热力学控制和动力学控制产物的方向是一致的，即最快生成的主产物也是最稳定的产物，占的比例也多。

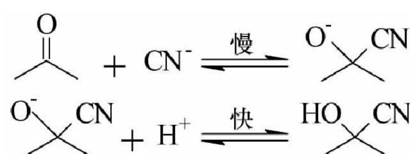


总之，当体系在能量接近的三种状态间变化时，活化自由能较小的反应较易发生。在无中间体的放热反应中，过渡态与反应物的结构相似，此时反应物的稳定性高低对过渡态有明显影响，稳定性低的反应物较易到达过渡态。但在吸热反应或产生中间体的反应中，过渡态结构与

反应物不相似，其能量与中间体相近，结构也与中间体相似，此时反应物的稳定性对反应速率影响不大而中间体的稳定性影响较大，关系也更为密切。吸热反应中，产物的结构与过渡态相似，产物的稳定性对反应方向将产生明显影响。

7.5　测定有机反应历程的方法

在有机化学发展的早期，人们很少注意反应的中间历程而对反应物和产物的考虑较多。20世纪初，人们开始把化学动力学运用于有机化学的研究，同时也开始了机理的考虑。1903年，Lapworth A注意到氰化氢和丙酮的反应速率因加碱而加快，加酸则变慢。他设想，羰基中的碳带正电，氧带负电，带正电的碳比带负电的氧更活泼。决定反应速率的主要因素是CN^-的浓度，它先慢慢上去，然后H^+快速加上，整个速率取决于慢的一步，这样的解释符合所看到的实验结果。



第二年，他又对丙酮的溴化反应进行了研究，发现在水溶液中的反应速率与丙酮的浓度成正比，但与溴的浓度无关，酸或碱都能催化此反应。他提出，反应可能首先通过丙酮的烯醇化过程，酸或碱都可加快烯醇的生成，这是决速步骤，烯醇生成后溴就立即加上去。他的这两项研究开创了对有机反应机理的研究工作。到20世纪30年代以后，由于Robinson R、Ingold C K、Hughes E D等科学家对电子转移及共价的键断裂和生成过程理论的贡献，有机反应机理的工作开始取得了蓬勃的发展。

对于绝大多数有机反应，往往可以提出不止一个反应机理。下面几条原则可以帮助我们判断哪些机理是合理的。

1）提出的机理应明确解释所有已知的实验事实，同时又尽可能简单，易于重复和证明。

2）基元反应（反应无任何中间体而只通过一个过渡态形成产物的过程）应是单分子或双分子的，通常情况不必考虑涉及三个以上分子的其他反应。

3）机理中每一反应步骤在能量上是允许的，化学上则是合理的。

4）机理应有一定的预见性，当反应条件或反应物结构改变时，应能对新反应的速率和产物变化作出正确的预测。通过实验加以考察，若不能确证也应证明其不正确性。

一个较为正确的机理应能符合上述各要求，而研究反应机理一般可以采用下面几个基本步骤：

1）提出一个与已有实验事实及理论知识相符的假设。

2）设计并进行实验以检验所提出的机理假设。

3）根据实验结果对假设进行修正或推断。

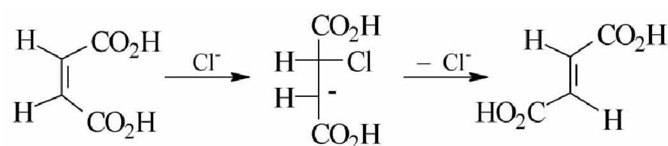
为了提出能为人们所接受的机理，上述步骤常要重复多次。化学家们要利用自己的经验和理论基础从假设中找出提供检验的机理特征，使用多种实验技术全面而客观地收集并解释所有与反应有关的事实结果，特别要注意那些与机理假设不合的实验事实，很有可能就在其中隐藏着正确的反应历程线索提示我们去追寻。此外要注意的是，对同一实验的解释可能有多

种选择，与实验事实相符的反应机理也可能不止一条，为此要认真细心、去伪存真、反复推敲，以得到较为满意又令人信服的机理历程。

顺丁烯二酸与稀盐酸共热后能很快生成反丁烯二酸，这个反应至少有下面几个可能性可以解释。

1）反应是经光或热引发的重排。

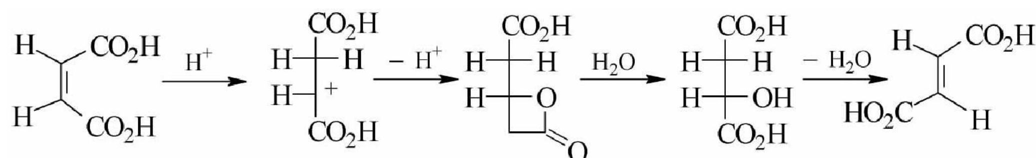
2）反应经 Cl^- 的亲核加成生成单键中间体负离子，它绕单键旋转后脱去 Cl^- 而得到产物：



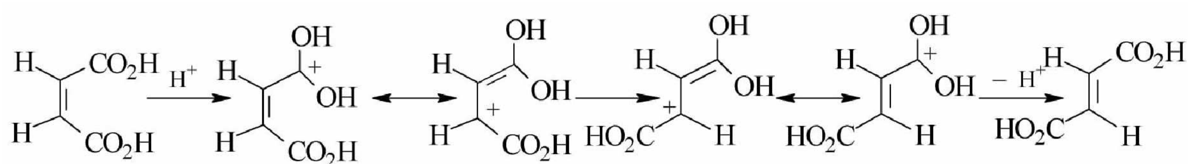
3）反应经 H^+ 对烯烃的亲电加成，生成单键中间体正离子后以与途径 2，相似的过程脱去 H^+，得到产物。

4）原料和 HCl 加成，生成氯代丁二酸后再消去 HCl 得到产物，或者是原料和水加成生成苹果酸(2-羟基丁二酸)再脱水生成产物。

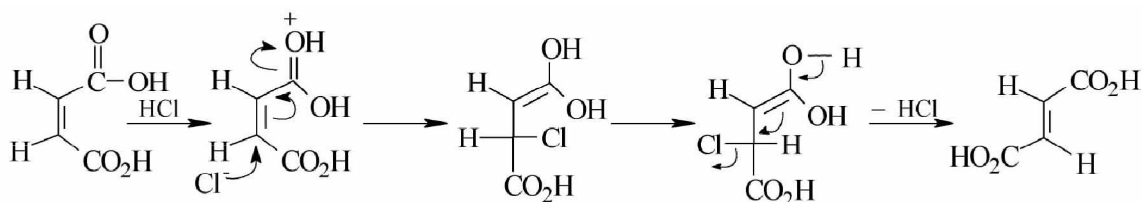
5）H^+ 对烯烃亲电加成后形成内酯再生成苹果酸后脱水：



6）H^+ 对羰基进行亲电加成，形成一个单键可自由旋转的共振结构后再脱去 H^+：



7）H^+ 对羰基进行亲电加成后再加 Cl^-，经这样的 1,4-加成后再消去 HCl 得到产物：



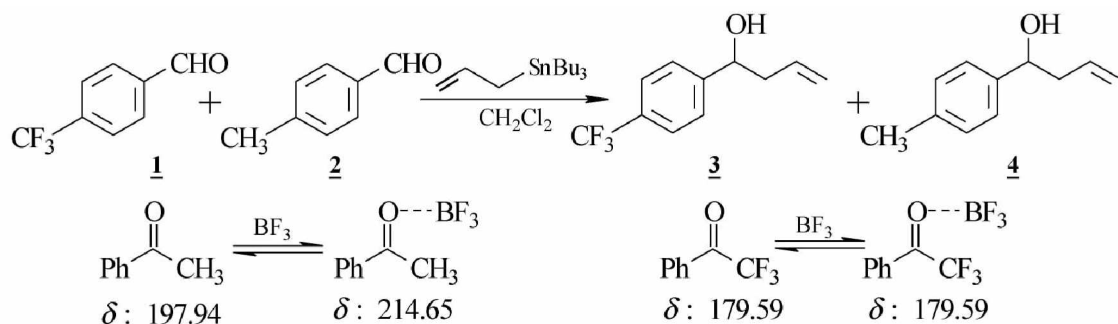
上面这些可能的机理看似都符合过程，自然，还可以再提出另外一些可能性。但是，客观真理只能来自于对实验事实的解释而不是不带偏见地收集所有的实验事实，实际上这也是不可能做到的。因此，必须要有假设，否则无法知道哪些事实是有关的，收集的任务就会永远继续下去，循环是以假设为基础的。然而，要找出一个让人满意的合理机理并不容易。上面的这一看似简单的反应在 19 世纪末就知道了，但是机理的阐述却直到 20 世纪中期，经同位素、动力学等各种方法排除不可能的机理后，才发现最后的一个可能性是较为合理的过程。

下面介绍几种常用的研究有机反应历程的方法。

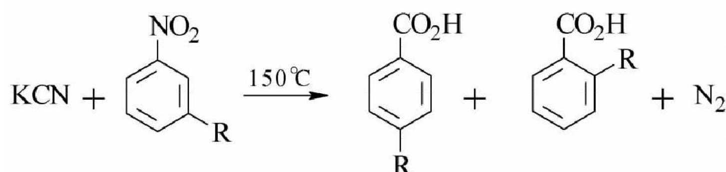
7.5.1 产物及副产物的鉴定

研究反应历程首先要从反应物和产物的结构开始，对一个反应所提出的机理应能解释所有的产物和副产物及它们之间的比例。一个不能说明所有产物的反应机理显然是不成功的，或者这里提示我们反应可能经过不止一个历程。甲烷在光照射下与氯反应除产生氯甲烷外还有少量乙烷生成，所提出的机理则应该能对此作出说明。烯烃与 HX 在亲核性溶剂中起加成反应时得到溶剂分子也参与反应的产物，此外还常观察到重排产物的生成。这些结果都提示我们这一亲电加成反应是分步进行的，中间产物为碳正离子，尽管如今还不能给出这一中间体的详细结构信息。反-丁烯二酸和溴加成得到赤式内消旋 2，3-二溴丁二酸，而从顺式原料出发得到的产物是苏式外消旋体，这说明反应中经过环状正离子而非开链的正离子[8]。单萜化合物在各种催化剂存在下发生骨架异构化，生成众多产物，对这些产物的分离和结构研究就为了解碳正离子重排机理提供了极好的素材。

亲电性强的醛酮羰基发生亲核加成反应较快。如，等物质量的 **1** 和 **2** 的混合物与 1 equiv 的锡试剂反应时，得到的全是 **1** 反应的产物，而几乎得不到 **2** 反应的产物。这是由于 CF_3 基团的存在使醛基碳更亲电。但是，当在反应体系中加入 BF_3 的乙醚溶液时，**2** 反应的产物成为主要产物。这表明，Lewis 酸 BF_3 并不能很好地和 **1** 配位，这也是因为 CF_3 基团已经使羰基氧的 Lewis 碱性大为减弱了。而 BF_3 和 **2** 的配位使其亲电性大大增强[9]。^{13}C NMR 数据也证实了这一点，苯乙酮的羰基碳在配位前后的化学位移有较大差异，而三氟甲基苯基甲酮的羰基碳并无变化。



取代硝基苯用 KCN/醇溶液反应可以得到取代苯甲酸，羧基取代在原来硝基所在的邻位：



多年来人们一直认为芳香腈是反应中间体，但是这样的假设说明不了为什么反应中会有 N_2 放出，显然这样的机理假设不能为人们再接受。后来以重水为溶剂，人们又发现取代硝基的氢来自于溶剂；羧基中的两个氧中的一个来自原料硝基，另一个来自溶剂；N_2 中的氮一半来自硝基，另一半来自氰基，从其他途径得到的邻亚硝基苯甲酰胺和不稳定的红色吲唑酮在同样条件下反应也给出苯甲酸并放出氮气。综合这些结果提出了一个能更好地说明这些事实的机理[10]：

苄氯在碱性二氧六环的水溶液中水解生成苄醇，再研究其带各种取代基后的反应结果发现，4-硝基苄氯在同样条件下反应却生成 1，2-二(4-硝基苯基)-乙烯。反应产物的变化显示出，这两个相同的反应官能团由于分子其他部位官能团的影响是经由不同的反应机理而进行反应的。

现在还常利用 IR、NMR、MS、GC 和旋光纯度等极为有效的仪器分析方法对产物和副产物进行分析鉴定，操作时并不一定要分离得到纯的化合物，如，

$$\mathrm{Ph-\underset{\diagdown O \diagup}{CH-CH}-CH_3} + \mathrm{H_2{}^*O} \longrightarrow \mathrm{Ph-\overset{OH}{CH}-\overset{*OH}{CH}-CH_3} + \mathrm{Ph-\overset{*OH}{CH}-\overset{OH}{CH}-CH_3}$$

上述反应产物混合物用质谱分析，有明显的碎片峰 107($\mathrm{Ph—\overset{\overset{+}{O}H}{CH}}$)或 109($\mathrm{Ph—\overset{{}^*\overset{+}{O}H}{CH}}$)可以区别。从而知道，在酸性条件下只发生 α -开环反应，而在碱性条件下发生 α -和 β -开环两种反应，而且与环氧的构型有关，顺式的主要发生 β -开环，反式的却主要发生 α -开环。

7.5.2 中间体产物的确认

许多有机反应是多步反应，存在一个或多个中间体。不言而喻，论证中间体的存在并鉴定它们的结构，说明反应物转变为中间体及中间体转变为产物的过程将是一个合理的机理。证明一个中间体最有力的证据是将中间体分离出来并加以鉴定，如果中间体具有一定的稳定性，这是可以办得到的。也可以从其他方法来制备所猜测反应过程中可能存在的某个中间体，再让其在同样条件下反应看能否以不低于原反应的速率来得到同样的产物，或制备出结构相似的中间体衍生物来观察反应结果。

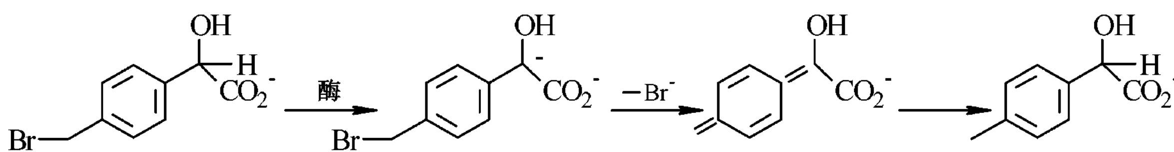
在芳香族取代反应中，亲电试剂进攻芳环形成 σ-络合物，然后离去基团(多为氢)离去，在适当条件下，中间体 σ-络合物是可以分离出来的，这也证明了这一机理的可信性。

在酰胺经 Hofmann 重排生成胺的反应中[11a]，中间体 RCONHBr 曾被离析，从其他方法得到的该化合物在相同条件下反应也能转化为产物，因此认为该反应是经过这一中间体历程进行的，从而提出如下机理[参见 13.1.2(2)]：

$$\mathrm{RCONH_2 \xrightarrow{NaOBr} RCONHBr \longrightarrow RCO\bar{N}Br \longrightarrow R—N{=}C{=}O \longrightarrow RNH_2}$$

扁桃酸消旋酶被认为是经过一个碳负离子中间体使扁桃酸(2-羟基苯乙酸)外消旋的，为

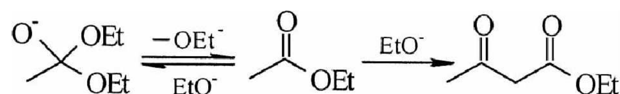
此合成了扁桃酸衍生物，从反应产物看是经过了1,6-消除反应再异构化的机理，这也支持了碳负离子中间体的存在。[11b]



但这里要注意的是，即使分离出某一中间体产物并在相同条件下反应能够以不低于整个反应速率转变得到与所提出的机理相一致的产物，也不能断然下结论说产物就是经由它而来。因为有可能所认为的中间体产物是副产物 **B**，而该副产物反应后也能得到产物 **C**，实际上 **C** 可由反应物 **A** 直接产生而未必经由 **B**。但此法可提供结论性的否定意见，若从 **B** 出发得不到同一产物 **C**，则可断定 **B** 并非反应中的中间体。也有这样的巧合，即 **B** 是与主反应无关的另一个平衡反应产物：



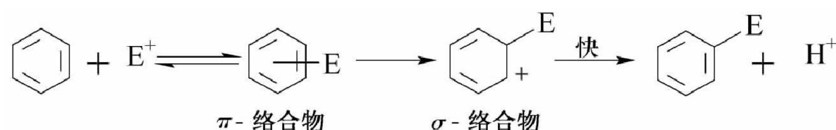
在 Claisen 酯缩合反应中，可以检测出烷氧负离子的加成物，但实际上这与缩合反应无关，尽管从它出发也能得到产物。



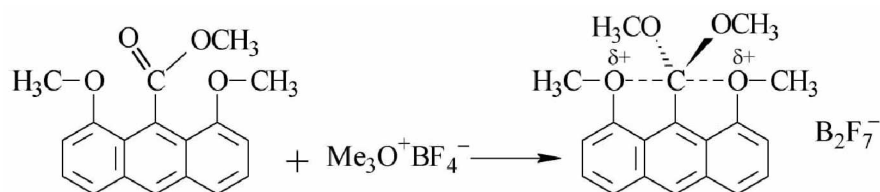
在许多情况下，中间体过于活泼，生存期很短，不能被分离鉴定。但仍可用一些物理方法来检测它们的存在，UV，IR，NMR，ESR，MS 等都是常见的检测方法。此时中间体的浓度必须满足检测要求，即有足够的寿命可以吸收适当辐射，这与所用检测手段和仪器的性能密切相关。如，用 Raman 谱可以证实硝化反应中有 NO_2^+ 存在；用 ESR 谱可以证实中间体自由基的存在等等。但中间体的寿命不能太短暂(低浓度)，检测才是可能的。

还有一些过于活泼或浓度较低的中间体既不能被分离也不能被检测，这时可以往反应体系中加入能与它反应的捕获剂，形成一个新的能反映出中间体特性的新产物。如卡宾中间体可用烯烃来捕获，推测有苯炔中间体的反应可以用共轭双烯捕获得到 Diels-Alder 加成物来证明[12]。

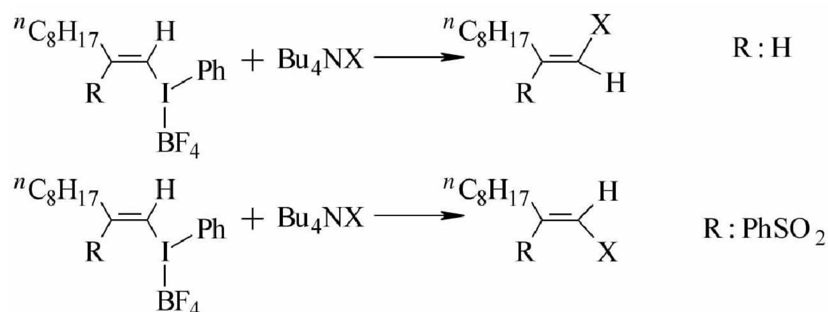
芳香族亲电取代反应通常认为包括 π-络合物、σ-络合物中间体而后脱去质子等几个过程。利用 ^{1}H NMR，当 E^+ 为 Br^+、NO_2^+ 和 CH_3^+ 时，可以检测到在 δ 1.5～3.0 处有 4 种强度比为 1∶2∶1∶1的峰；当 E^+ 为 NO_2^+ 时，在 δ 2.3 左右可见一组单一的峰。这反映出前者是一个 σ-络合物，后者则是 n^6 型的 π-络合物[13]。X 衍射方法对单晶解析也能看到不同类型的包括 σ-络合物和与苯环上某一对 π 键而非大 π 键配位的 π-络合物等各种结构。利用高精度化学计算方法对芳香族亲电取代反应的中间体变化过程也能作出判断。



S_N2 反应中形成的五配位碳历来被认为是过渡态形式。但有研究报告指出，五配位的碳也有可能以较稳定的中间体形式出现，如下面一个反应中，所得产物中心碳原子以 sp^2 杂化轨道成键，同时 p 轨道上还容纳 2 个甲氧基的配位，形成极化很大的带离子性的超原子价 O—C—O，碳氧之间的距离远小于范氏半径之和。



同样，以三价超原子价的碘代物为离去基，成功地实现了在烯烃碳上的亲核取代反应，从反应速率、离去基上的取代基效果、β-位烷基的立体效应及 H/D 同位素动力学效应等实验都说明经过了 S_N2 的过程。当离去基的 β-位连上吸电子的磺酸基或卤素时，不再进行 S_N2 反应，得到立体保持的取代产物。

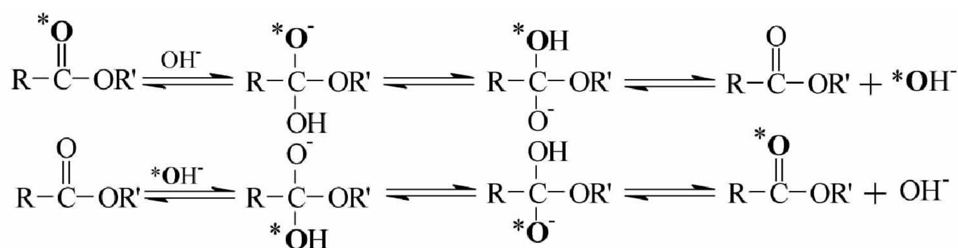


7.5.3 催化作用

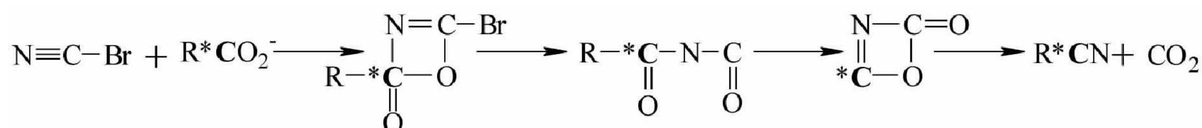
催化剂能影响反应速率，使正、逆反应同等加速。根据催化剂的性质及它们在反应中的作用可以获得有关反应的信息，如能被酸催化的反应常可能存在碳正离子；而被碱催化的反应则可能是涉及碳负离子的反应；被光或过氧化物激发或在高温下发生的且能被自由基抑止剂阻止的反应则常涉及自由基机理。如 3-溴丙烯和 HBr 加成得到 1，2-二溴丙烷，但当反应体系中有过氧化物存在，则不但反应速率大大加快，且产物是 1，3-二溴丙烷，加入氢醌可阻止这一反应，这说明后者是一个自由基反应机理而前者是离子型加成机理。

7.5.4 同位素标记

同位素标记分子技术和跟踪同位素标记原子在原料、中间体及产物中的位置在追踪反应物中的价键断裂和新键的原子来源中是十分有力的工具，能得到用其他方法难以得到的机理信息。应用同位素标记方法需有固定位置的标记化合物合成和化学反应后测量标记原子位置的技术。D(^{2}H)，^{14}**C**，^{15}**N**，^{18}**O** 等是最常用的同位素，T(^{3}**H**)因有放射性且 H/T 交换不易完全故应用较少。在酯的碱性水解中，用^{18}**O** 标记的酯经水解反应回收原料后发现原料中^{18}**O** 的含量减少；而在标记的 $H_2{}^{18}$**O** 中水解时，原来无^{18}**O** 标记的酯回收原料时会发现部分带有^{18}**O**，这就告诉我们酯水解是生成四面体结构的中间产物而不是按 S_N2 的历程进行的[14]。



羧酸盐与 BrCN 反应生成腈，利用标记的 $R^{*}CO_2^-$ 为原料，发现标记碳在腈上，这告诉我们腈上的碳并非来自 BrCN，再结合其他实验事实，提出下列较为合理的机理过程[15]：

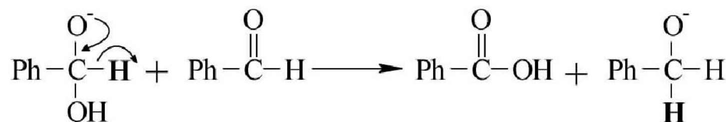


苯酚的烯丙醚发生 Claisen 重排反应时，利用烯丙基 α-碳原子的同位素标记，证明烯丙基是以 γ-碳原子与苯环的邻位相接，以 α-碳原子与苯环的对位相连结，说明重排是分步的[16]。

苯丙氨酸在酶作用下生成酚，原以为芳环上的氢被取代进入反应介质，但用氚标记后检验产物发现仍有放射性氚原子存在，由此发现了一个存在于许多芳香族分子中在生物氧化反应中进行的氢移位作用：

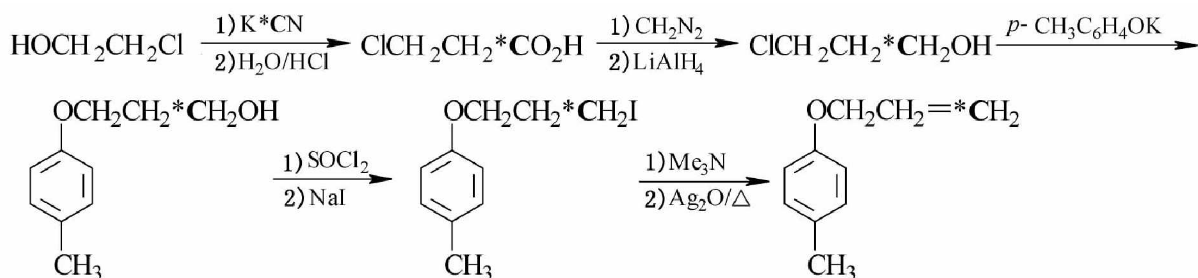


苯甲醛在碱性条件下发生歧化反应，即 Cannizaro 反应，在重水中进行时，氘原子未进入苯甲醇的羟基碳原子上，这也表明反应中的氢转移是在醛分子间进行的：

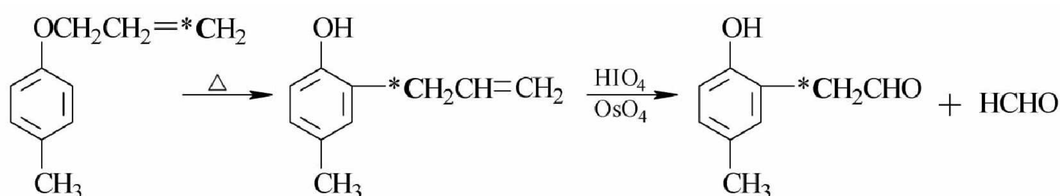


使用同位素标记技术实验结果简单明确，但引入标记原子和分析产物中标记原子的位置并不简单，费用较高[17]。以前常用化学方法，非常繁琐，现在则可利用波谱技术，使检测方法大大简化了。尽管如此，该方法的应用仍受到一定限制。

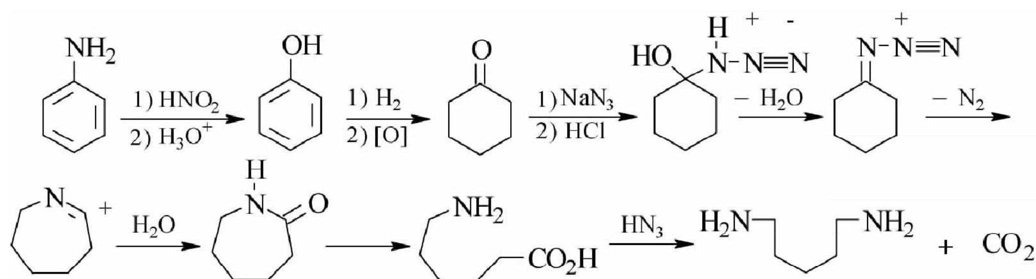
为了要得到 Claisen 重排反应所需的原料，运用了如下的反应程序：



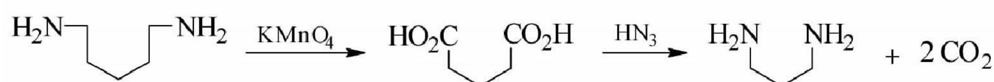
该烯丙基苯醚重排后与 HIO_4/OsO_4 发生氧化反应，检验所得到的两个醛产物，甲醛中无放射性 $^{*}C$ 存在，证明了所建议的重排过程：



为了研究苯炔机理，所得产物在早期是经如下反应程序得以分析检验的。

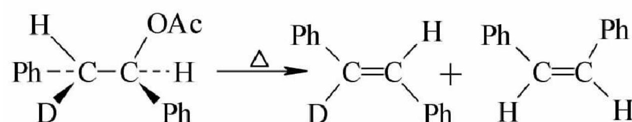


如果氨基所在苯环 C(1)是有标记的，则在此放出的 CO_2 上就可以检测出了。若标记的是 C(2)，则此处放出的 CO_2 无标记碳，戊二胺继续反应下去，检验放出的 CO_2，从而确定氨基所在的苯基碳的位置。

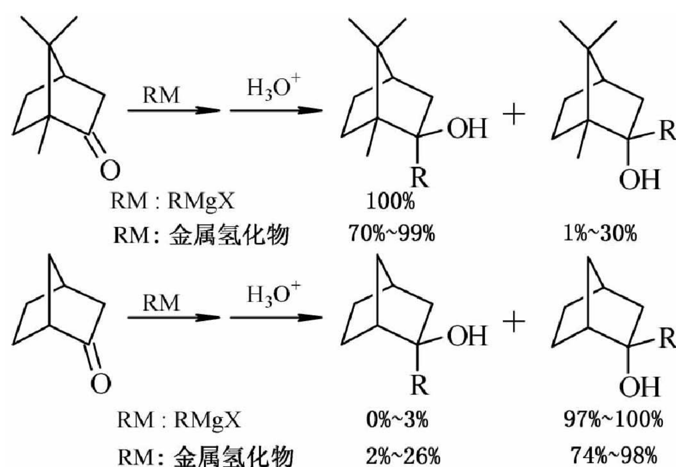


7.5.5 立体化学

如果反应物或产物中有立体异构现象，则从立体化学的信息可以得到有关机理的很多证明。我们可以根据化合物的构型、构象、顺反、光学异构等现象作出理性的判断，正确机理的假设也通常能很准确地预言反应的立体化学结果。在 S_N1 反应中，手性化合物分子反应后得到消旋产物，而在 S_N2 反应中，得到构型相反的产物。这告诉我们 S_N1 是两步反应，有平面型的碳正离子生成，而 S_N2 是一步反应，且亲核进攻基团从离去基团的背后进攻。乙酸酯的热解消除反应经由顺式共平面，而一般 HX 的消除经由反式共平面过程，这都是经过立体化学研究而得到的结论。



(＋)-或(－)-樟脑都容易获得，对樟脑分子中的羰基平面从底部进攻受到分子 U 型空穴的位阻，但从上面进攻则受到 C(7)甲基的位阻。降樟脑(二环[2.2.1]庚-2-酮)仅有内侧的位阻，故反应结果不同。

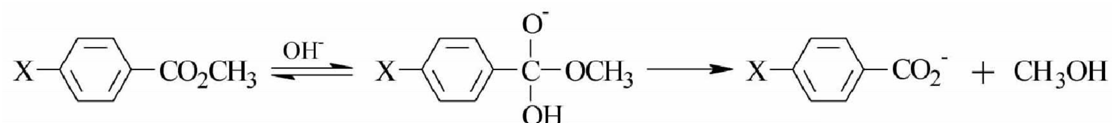


7.5.6 动力学方法

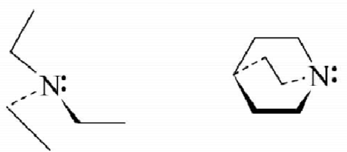
化学动力学在有机化学中的应用是研究反应历程最重要的方法之一，动力学数据可以提供大量有关反应过程的信息[18]。动力学研究各种反应因素如浓度、压力、温度、重力、磁场、催化剂等对反应速率的影响。通常在某一恒温条件下讨论浓度和反应速率的关系，然后确定化学反应的速率方程，求得反应级数和速率常数。通过速率常数又可以得知活化自由能和活化焓、活化熵等数值，从而了解从反应物到产物的过程中必须经过的能垒大小和特定条件下控制整个反应的步骤，从反应级数可以知道有多少分子参与决速步骤以及是哪些分子参与的。这对阐明反应进程非常有用。如在某条件下联苯胺重排反应对$[H^+]$是二级的，因此任何认为在决速步骤中未涉及两个H^+参与的机理在这一过程中肯定是不正确的。

动力学方程指出反应中最慢的一步基元反应即**决速步骤**。它告诉我们在特定条件下反应决速步骤中过渡态的原子组成。某一反应的多步历程中若第一步是决速步骤，则后面的基元反应只能等第一步生成它所需的物种后才能进行，它们不会有动力学效应，这类反应和简单反应之间的不同是较难用动力学方法区别的。若决速步骤在后面，则前面的快反应生成的中间体产物只有在慢步骤里用到时才出现在速率方程里。$\upsilon=k[A][B]$告诉我们，A和B将存在于决速步骤的过渡态中，只有它们有效碰撞才能形成过渡态，而碰撞频率则与它们浓度的乘积成正比。

对对位取代的苯甲酸甲酯的碱性水解速率的测定发现一系列衍生物中不同取代基的速率大小为 $NO_2 > CN > CHO > Br > H > CH_3 > OCH_3 > NH_2$，这反映出有中间体四面体碳负离子存在，反应历程为：



已知胺和卤代烃 RX 作用成盐的反应对胺和 RX 都是一级的；R 基团越小反应越快；$RI > RBr > RCl$；极性溶剂中反应速率也增快。Ingold 对此详细研究后引入了 S_N1 和 S_N2 的概念。Brown 对此也进行了研究。他进一步发现，下面两个叔胺的碱性相同，与H^+的反应速率也几乎相等，但与碘甲烷反应，三乙胺的速率是其 1/60，从而进一步发展了影响反应速率的立体效应问题。速率的差别反映出三乙胺氮上的孤对电子受到立体位阻。



要注意的是动力学方程并未指明过渡态中原子的排列方式,也不能提供它们结构方面的任何信息,因此动力学方程不能证明一个机理,但不符合方程式所提示的过渡态的机理则肯定是不正确的。所以,动力学方程能起的作用是排除一些不可能的机理,留下一些可能的机理,再依靠其他实验方法对这些可能的机理加以确证。比如反应物 A 和 C 生成产物 D,有下面两种可能:反应 $A \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} B \quad B+C \xrightarrow{k_2} D$ 。若第一步是决速步骤,则 $\upsilon = k_1[A]$;若第二步为决速步骤,则 $\upsilon = k_2[B][C]$,因为 $[A]/[B] = k_{-1}/k_1$,所以 $\upsilon = k_2k_1/k_{-1}[A][C] = K_{obs}[A][B]$

如果实验结果告诉我们反应是二级的,则第一步为决速步骤的机理肯定是错误的。但若反应是这样发生的:$A+C \longrightarrow D$ 得到的动力学方程也是 $\upsilon = k_3[A][C]$,两个方程表征出相同的级数,这两个机理在动力学上是相等的。此时要想只从动力学方程中提示的信息来得到正确的历程就不可能了。

通过动力学研究,先定性观察研究对象,确立检测手段,定量实验条件,做到时间的测定和反应同步,控制恒温精度,实验后确定各反应物的动力学级数,给出速率定律,对假设的各种可能历程进行动力学分析,通过比较,去掉与实验所得定律不相符者,保留符合者。但前已提及,与动力学方程相符的历程往往不止一个,故还须用其他方法检测确认,从动力学相等的几个可能机理中作出正确选择。

任何一种与反应物或产物浓度有关的而且能用来测量反应物消失或产物出现的方法都能用于测量反应速率。现在对反应进行的程度常用化学和波谱方法确定,后者能迅速而又连续地测量反应中各物种的浓度变化,从而避免化学方法在取样和分析过程中因反应连续进行和受副反应干扰所产生的问题。UV, IR, NMR, MS, ESR, GC 及连续的 pH 测定和电导、旋光纯度、极谱等仪器分析方法都已用于动力学分析。

动力学同位素效应也是阐明反应历程的常用方法之一,可提供动力学研究方法中有关哪一根键是断裂了或形成了的信息[19]。用得较多的是稳定的同位素,特别是重氢。反应物分子中的 H 被 D 取代后,速率常会发生改变,对此可以用 k_H/k_D 反映出来。我们知道,键的基态振动能和连接键的原子质量有关。同一元素的各个同位素具有相同的电子组态,故有相似的化学性质,但不同的同位素由于中子数不同而有不同的质量,故它们的化学性质又不完全相同,虽然一般能发生同样的反应,但速率会有所不同,较重的同位素反应速率相对较慢。根据谐振子运动方程式

$$\nu = \frac{1}{2\pi}\sqrt{\frac{k}{\mu}} \qquad \mu = \frac{m_1m_2}{m_1+m_2}$$

式中,μ 是折合质量;k 是力常数;m 是键连原子的质量。当折合质量 μ 变大时,如由 H 变为 D,键的基态振动能变小(即零点能,C—H:17.4 kJ · mol^{-1}, C—D:12.5 kJ · mol^{-1}),其离解所需的能量就要大一点。如果 C—H 键的断裂是在决速步骤里,则 D 取代后速率必然变慢,这就为确定机理提供了一种很有价值的判断方法。

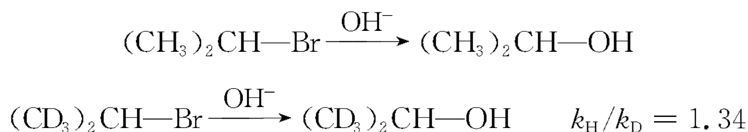
k_H/k_D 的比值大约为 1～8,与过渡态能量有关,其大小取决于 C—H(D)断裂的情况,它的

伸长和弯曲，也都会反映到比值上来，决速步骤中牵涉到 C—H(D)断裂的则比值大，其他的就小一点。此外，同样的反应其 k_H/k_D 比值还与温度有关，温度越高，比值越小[20]。

如果反应中慢的一步未涉及 C—H 键的断裂，这时以氘原子代替氢原子的话，即使氘原子的质量是氢原子的 2 倍，整个反应速率基本上仍不会改变 ($k_H/k_D \approx 1$)。一般认为，对称过渡态的同位素动力学效应理论值为 7，当过渡态中键断裂程度超过或小于一半时，k_H/k_D 值就会降低。因此，一级动力学同位素效应能对反应历程提供两方面信息。比值大于或等于 2 是 C—H 键在过渡态中正在断裂的有力证据之一；其次，比值的大小定性地指出了过渡态结构相对于反应物和产物的位置。比值低，意味着 C—H(D)键在过渡态中不是断裂得较为彻底就是非常少，即过渡态接近于反应物或产物的结构。比值接近 7，说明过渡态中氢与原来成键的原子及与它新成键的原子都有相当强的成键作用。

叔卤代烃和伯卤代烃发生消除反应时，若分别测量它们各自 β-碳上带氢或氘的反应速率，前者的 k_H/k_D 约为 1.1，后者则有 7.0，反映出前者的 C—H(D)键断裂未出现在决速步骤中，为 E1 机理，后者则为 E2 机理，反应的决速步骤中包括 C—H 键的断裂。

在反应进行时发生断裂的键上产生的同位素取代效应，称之为一级同位素效应。某些反应中虽未涉及 C—H(D)键的断裂，但也有动力学同位素效应，称为次级同位素效应。根据 D 相对于键断裂的位置，也可分为 α-和 β-效应，如下面两个反应



$$(CH_3)_2CH—Br \xrightarrow{OH^-} (CH_3)_2CH—OH$$

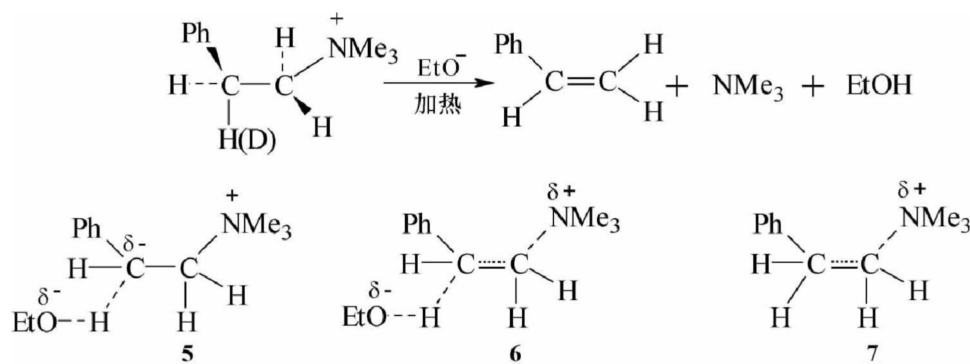
$$(CD_3)_2CH—Br \xrightarrow{OH^-} (CD_3)_2CH—OH \qquad k_H/k_D = 1.34$$

CD_3 是比 CH_3 更好的电子供体是这一反应中次级同位素效应存在的原因。但大多数人认为是过渡态中超共轭效应影响所致，因为 C—D 键比 C—H 键更为牢固，而使供电子超共轭效应降低，反应变慢，所以虽然 C—H(D)键不破裂，但超共轭效应包括此键使碳正离子的稳定性受到影响。

k_H/k_D 小于 1 的效应称为颠倒的同位素效应，较为少见。在某些转变成过渡态时配位数增加的反应中可观察到此类现象。其他元素的同位素效应也很小[21]。如，在 25℃时，有最大比值的几个元素的速率常数之比为：$k_{^{12}C}/k_{^{13}C} = 1.04$；$k_{^{12}C}/k_{^{14}C} = 1.07$；$k_{^{14}N}/k_{^{15}N} = 1.03$；$k_{^{16}O}/k_{^{18}O} = 1.02$。这些比值虽小，精度却较高，所以也可用来说明问题，但需较精密的仪器。

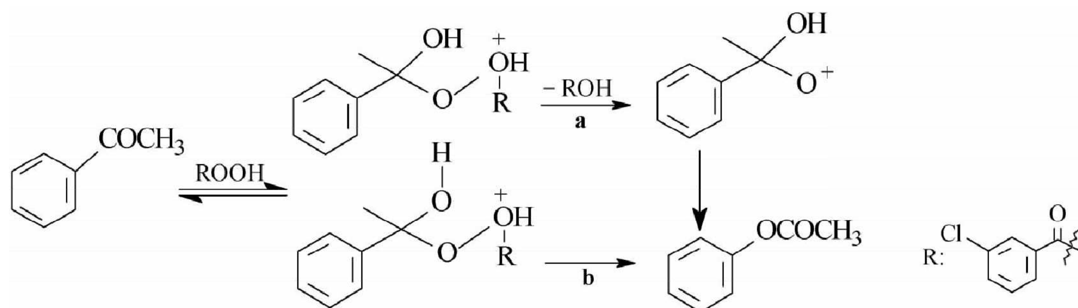
溶剂同位素效应是另一种动力学同位素效应，大部分在 1.5～2.8[22]。如溶剂由 H_2O 变为 D_2O，某些反应的速率也会变化。引起这种变化的原因可能出自下面 4 种情况：①溶剂本身是反应物，在决速步骤中涉及 O—H(D)键；②反应物分子经 H—D 快速交换成为标记分子造成 C—H(D)键的断裂变化；③溶剂溶质的相互作用改变使过渡态能量改变从而影响反应速率；④D_3O^+ 酸性和 OD^- 的碱性都分别较 H_3O^+ 和 OH^- 强。

季铵盐发生 Hofmann 热解消除成烯的反应中，$k_H/k_D \approx 4.6$，这就表明过渡态不可能是 **7** 而是 **5** 或 **6**，反应中氮的同位素效应 $k_{^{14}N}/k_{^{15}N} = 1.009$，反映出 C—N 键和 C—H 键一样在决速步骤中出现，这更像是一个协同过程而非分步过程，故 **6** 更为可信[23]。



在 Baeyer-Villiger 氧化反应的机理研究工作中[24]，苯乙酮与间氯过氧苯乙酸反应得到乙酸苯酯，人们为这个反应设想了两种较为可能的机理，它们的差别只是键断裂的时间不同。这两种机理都包括一个四面体中间体，在机理 a 中导致生成一个氧正离子，氧正离子的生成也肯定是机理 a 的决速步骤。机理 b 中则是苯基迁移和间氯苯甲酸的移去是协同进行的。人们通过使用标记化合物为原料找出重原子同位素效应而可望区别 a 和 b。

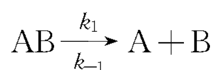
实验观察到在 32 ℃时，$k_{12_C}/k_{13_C}=1.048\pm0.002$，这就支持了机理 b 而非 a 的过程。



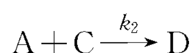
除一般的单分子或双分子反应外，有机反应中还可见到下面几类反应。

1）假级反应　若某一反应物是溶剂体系或某反应物的浓度基本保持恒定不变，则会使动力学方程式简化。如反应 A+B⟶C，动力学方程式为 $\upsilon=k[A][B]$，若 A 为溶剂或浓度相对于 B 大大过量，则实验观察到的是假一级反应 $\upsilon=k'[B]$，尽管在决速步骤中涉及 A 和 B 两个分子。

2）分数级反应　下列反应第二步是决速步骤。烷烃的氯化就是这类反应



$$AB \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\longrightarrow}} A+B$$



$$A+C \xrightarrow{k_2} D$$

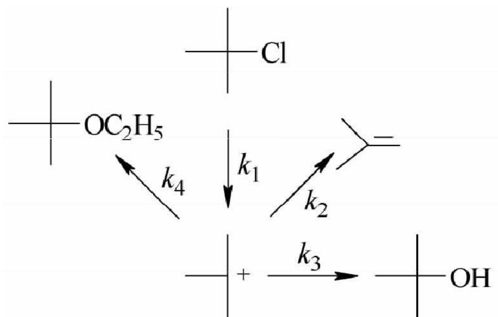
$$\nu=k_2[A][C]=k_2k_1/k_{-1}[AB]^{1/2}[C]=k_{obs}[AB]^{1/2}[C]$$

3）连串反应　生物催化的酶反应是连串反应，自由基链反应也是常见的一类连串反应。

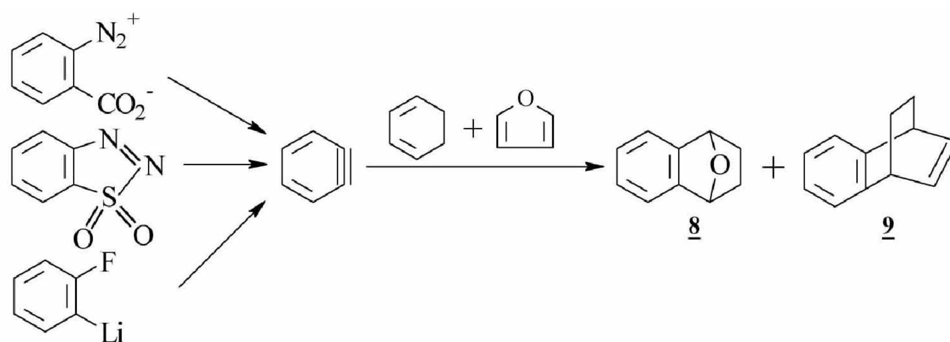
4）平行反应　有机反应中常从同一反应物得到各种异构体产物，如甲氧基苯溴化可生成邻、间、对三种取代产物，即是平行反应的一种。

某些反应的分速率常数值不能按产物含量求得，尽管它们之比等于相应产量之比，如叔氯丁烷在乙醇/水中溶剂解，异丁烯的含量是 17%，但 k_2 并不等于总反应速率 k 的 17%，因为总反应速率常数由第一步决定，当碳正离子生成后才开始平行反应，但这三个反应都是快反应且

与生成中间体的速率无关。



利用平行反应中的相对速率可以帮助我们阐明某些反应是经由同一中间体产物。下面三种化合物反应后均可与呲喃发生 Diels-Alder 反应，虽然认为它们系经由同一中间体苯炔，但动力学测得的绝对速率各不相同，因为它们各自生成苯炔的速率不一样，而生成苯炔是一步决速步骤(参见 4.6)。为此用呲喃和环己二烯的混合物来捕获中间体，若这些反应生成的是同一中间体，则平行反应后的分速率常数之比或产物量之比应是不变的，实验事实证明了这一点。**8** 和 **9** 的物质的量比值在三个反应中分别是 21.4，20.8，21.2，这表明它们各自反应的相对速率基本相同，反应确实是经过了同样的一个中间体。



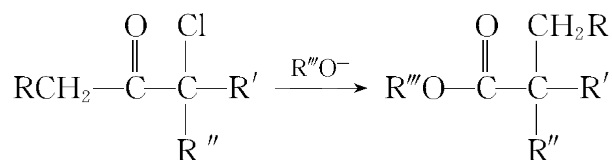
研究有机反应历程的方法较多，在许多情况下光凭一个方式或一个证据是不够的，需要从各方面以多种方法加以探讨、证明，来得到较好的机理历程说明。有的方法能迅速证明一个历程是错误的，但并不能结论性地证明一个历程是正确的。对大多数反应虽然已经可以提出其历程，但其中的许多细节还未被理解，反应所涉及的问题有许多可变因素，要深入掌握很不容易。已知有不少反应在不同条件下是以不同机理进行的，许多情况下还可以提出几个可能的历程，而每个历程也都可以圆满地解释一切事实，因此要格外注意细节，研究越深入得到的结果越详细也越精确。

7.6 几个有机反应历程的研究

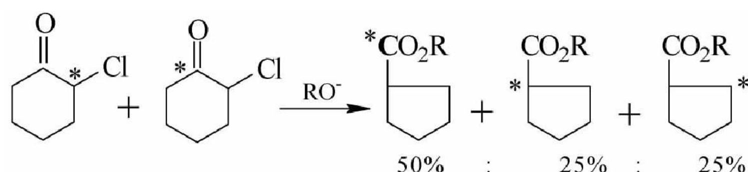
下面我们再举几个例子说明反应机理的研究方法。

7.6.1 Favorskii 重排反应

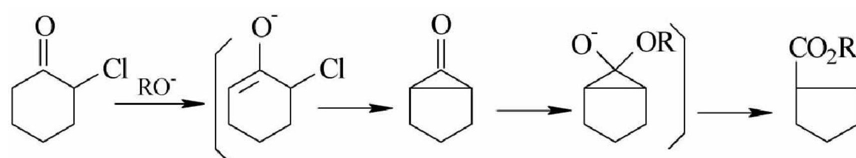
Favorskii 重排是指在 α'-位有氢存在的 α-卤代酮在碱催化下重排为酸或酯的反应，看上去这个反应像是羰基所连的烷基进行了 1,2-迁移并取代了离去基卤原子[25](参见 13.2.1)：



但实际上这个反应并不如此简单，因为用同位素标记的两个等量的原料进行反应，得到的标记产物分布为：

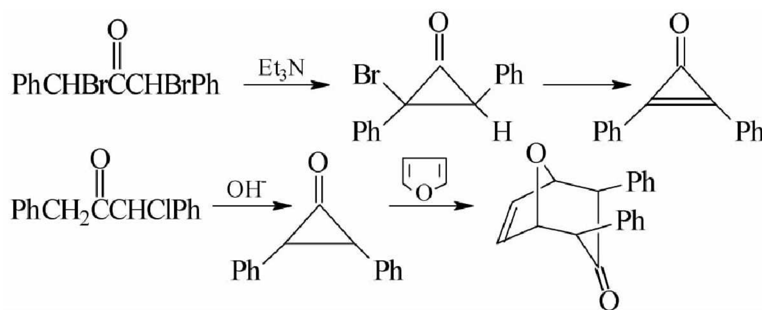


这表明，反应物在碱作用下先形成 α-烯醇盐，而后发生分子内脱卤闭环的亲核取代反应形成三元环酮的中间体再开环得到产物：



从 $PhCH_2C(O)CH_2$ 和 $PhCHClC(O)CH_3$ 出发，经 Favorskii 重排反应后都得到同一产物 $PhCH_2CH_2CO_2R$，这说明它们都生成了同一种中间体产物，它虽然有两种不同方向开环的可能性，但由于苯基的影响并无另一种开环产物 $PhCH(CO_2R)CH_3$ 生成。

此外，以 $(PhCHBr)_2CO$ 为原料，三元环中间体能够捕获并转为可以分离出来的环丙烯酮产物。以 $PhCH_2COCHClPh$ 为原料，不稳定的中间体三元环丙酮可以和呋喃发生Diels-Alder环加成反应而得以证实：



三元环中间体的过程可以确定，接下来的一个问题是这个三元环的形成是分步的过程还是协同的过程，即碳负离子形成后再发生分子内亲核取代还是形成碳负离子的同时卤负离子也离去了。当反应在重水中进行时回收原料发现有氘代物形成，这表明反应不可能是协同进行的，不然不会有变化了的氘代原料产生。再分别以 $PhCH_2COCH_2X$ 和 $PhCH_2COCHXCH_3$ 为原料，发现速率常数的比值 $k_{X=Br}/k_{X=Cl}$ 前者为 63.5，后者为 1；当 X 为氯原子时，前者在重水中的回收原料中的氘代物比例是后者的 16 倍。反应对溶剂的极性也很敏感，当反应在 CH_3OH ∶ H_2O 为 1 ∶ 1 的溶剂中进行时比在纯 CH_3OH 中进行前者要快 100 倍以上。这些实验结果都表明反应是分步进行的，并不是协同机理。前者第二步碳负离子的进攻是决速步骤。后者由于甲基的存在，第一步是决速步骤，H/D 交换的比值很小，反映出离子化能力不

强，当溶剂同样改变时，反应速率仅仅增加 6 倍。

再从立体化学角度来分析，若为分步过程，则在和卤原子相接的碳上应观察到构型反转现象。确实如此，如下面两个立体异构体原料的反应：

上述反应在乙二醇二甲醚溶剂中进行，以 CH_3O^- 为碱，得到很好的立体构型反转的产物。但若以甲醇为溶剂，则可以看到有另一个立体异构体产物生成，这反映出在极性溶剂中，有利于卤离子的解离，形成带有平面碳正离子的双离子中间体，此时仍然要完全得到立体反转的结果就不可能了。

7.6.2 烯烃的臭氧化反应

烯烃经臭氧分解再还原后生成醛酮化合物，反应被认为是经过下列过程的[26]：

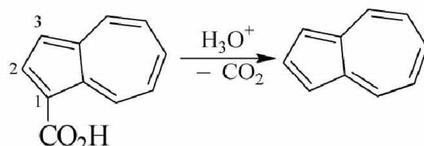
以反式 1,2-二叔丁基乙烯为原料，在 ^1H NMR 上只有一组叔碳上的质子信号，这似乎与上述的五元环结构相符。但若中间体结构是这样的话，它经还原后怎么可能形成羰基呢？因此，分析认为这个中间体还应继续反应下去形成另一种五元环结构：

反应过程中有偶极离子生成，它和另一个羰基作用。若如此，应该有和 $\leftarrow R'_2C—O—O \rightarrow_n$ 生成，体系中若存在另一分子羰基化合物 R″CHO，也可生成，实验结果确实如此。从理论上还可以分析出，如用不对称烯烃，应有三种可能的中间体结构，以下列化合物为原料确实得到了所述的分析结果：

若原料的浓度下降，对称的产物比例也下降，这也是一个旁证，因为稀释后它们相互接近的机会自然也小了。通过这些工作，人们对臭氧和烯烃的作用也有了更正确的理解。

7.6.3 1-薁羧酸的脱羧反应

1-薁羧酸在酸性条件下发生脱羧反应，当[H_3O^+]低于 0.3 mol·L^{-1}时，脱羧反应对[H_3O^+]是一级的；[H_3O^+]在 0.3～0.6 mol·L^{-1}时，反应速率与[H_3O^+]无关；在更高的酸浓度下不能发生脱羧反应。

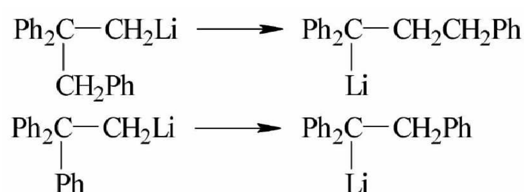


这些实验提示我们，第一步反应是质子化。根据我们对薁芳香性的认识，有理由认为质子化发生在 C(1)位上。酸度增加时反应速率与[H_3O^+]无关，反映出去质子化在动力学上也是非常重要的。脱羧之前质子化的 AzH^+CO_2H 发生去质子化形成 $AzH^+CO_2^-$，当[H_3O^+]继续增加，羧基难以去质子，因此也不再发生脱羧反应，此时在 C(1)或 C(3)位上的质子化处于平衡状态且倾向于 C(3)位上。C(1)位上的质子化起到了活化羧基的作用使其能去质子成为能脱羧的羰基阴离子。

用^{13}C 标记羧基碳原子时，当[H_3O^+]为 0.3 mol·L^{-1}时，同位素动力学效应 $k_{^{12}C}/k_{^{13}C}$ 为 1.039，反映出 C—CO_2^- 断裂是脱羧反应的决速步骤。当[H_3O^+]为 0.01 mol·L^{-1}时，动力学效应为 1.004，低酸度下动力学效应很小，反映出此时 C(1)位上的质子化成为决速步骤了。动力学同位素效应的数据与反应对酸度强弱的依赖关系分析也是相符合的。

7.6.4 1,2-碳负离子的重排反应

下面两个 1,2-碳负离子的重排反应看似经由同样的历程：

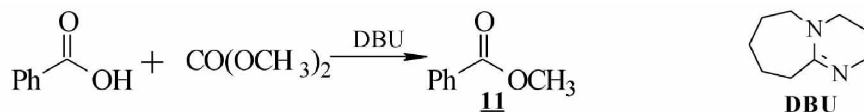


但是，当外加有标记的苄基锂 Ph^*CH_2Li 时，第一个反应产物中有标记碳原子存在，后一个产物却没有。这反映出前一个反应是分子间的，包括有断键的 1,1-二苯乙烯和苄基锂中间体产物，而后者的重排是分子内进行的，二者的机理不同。

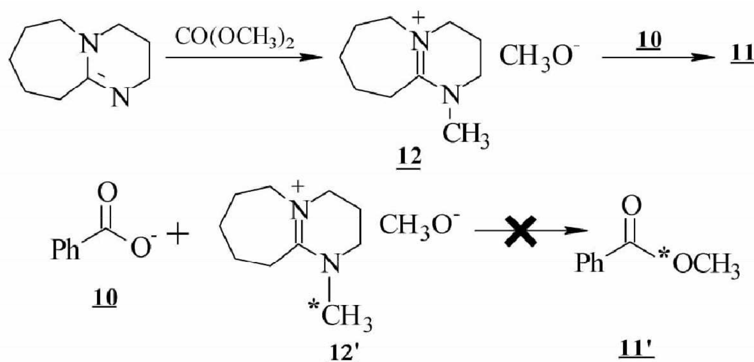
7.6.5 碳酸酯的烷基化反应

近年来，无毒性的碳酸二甲酯(DMC)被认为是优秀的替代碘甲烷和硫酸二甲酯的甲基化试剂。通常在高温高压下可以和羧酸、酚、苯胺及活泼亚甲基化合物进行甲基化反应。但与苯甲酸在 90℃和 1 equiv 的 DBU(1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)存在下可得到定量产率的甲酯 **11**，而用 Bu_3N，NH_4OH，4-$(CH_3)_2NC_5H_4N$(DMAP)等碱时得不到酯化产物。这反映出 DBU 并不是单纯的作为碱使苯甲酸成苯甲酸负离子**10**，它是作为试剂参与反应的。

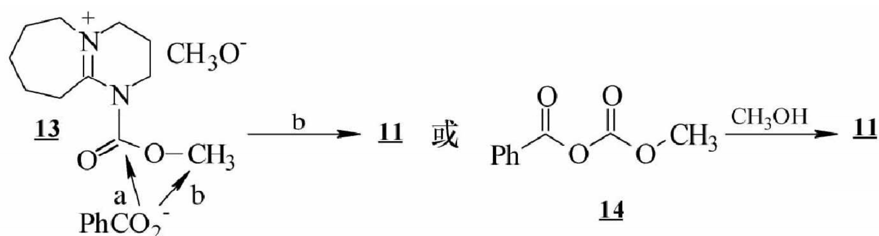
实验结果表明,反应结束后DBU又再生,并无损失。



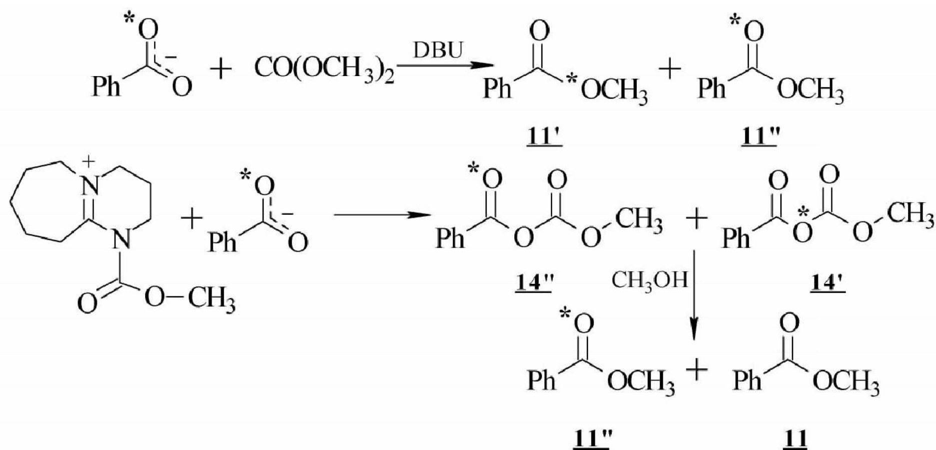
对上述反应提出了几种机理。一种可能认为DBU和DMC先生成*N*-甲基DBU(**12**),后者与作为亲核物种的苯甲酸负离子**10**反应生成**11**。但是,用同位素标记的**12′**与DBU、苯甲酸反应后却得不到标记的**11′**,因此,的。



另一种机理认为DBU和DMC先生成氨基甲酸酯**13**。**13**接下来有两种可能过程,一种是和**10**作用生成酐**14**,**14**再和甲醇反应得到**11**;另一种可能是**13**和**10**直接反应生成**11**。**13**在前者中可能是进攻羰基碳(a),在后者中可能是进攻甲氧基的碳(b)。



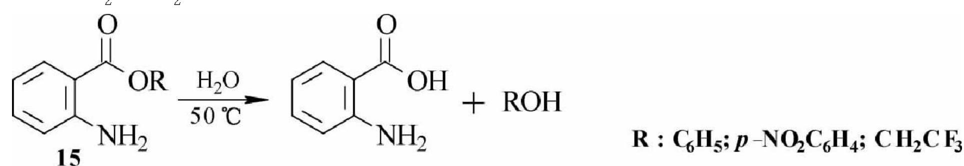
为此,制备了^{18}O标记的苯甲酸来与DBU及DMC反应,发现得到等比例的产物**11′**和**11″**。问题到此就比较清楚了。若是经过**14**再反应的话,则应得到两种酯**11**和**11″**,标记酯只有**11′**,另一个产物应为无标记的**11**,这与实验事实不符。因此,该反应的过程应为苯甲酸负离子直接进攻甲氧基上的碳发生甲基化而生成酯产物的[27]。



7.6.6 邻氨基苯甲酸酯的水解反应

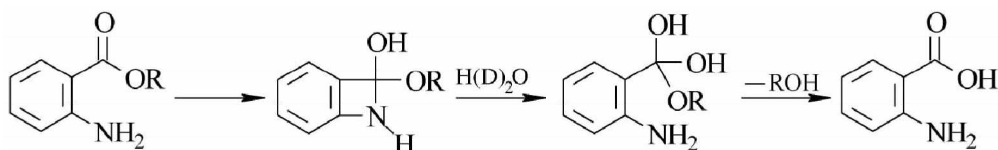
酯的水解通常认为经过两个水参与的加成-消除过程。反应在酸或碱催化下发生，酸催化是羰基发生质子化而有利于 H_2O 进攻，碱的催化则是 OH^- 直接作为亲核物进攻羰基碳。

下面 3 个邻氨基苯甲酸酯(**15**)在 pH 4～8.5 时反应速率与 pH 值无关。此外还发现动力学同位素效应 (k_{H_2O}/k_{D_2O}) 为 2。



	15 R：C_6H_5	p-$NO_2C_6H_4$	CF_3CH_2	**16**：$C_6H_5CO_2C_6H_5$	**17**：p-$NH_2C_6H_4CO_2C_6H_5$
$k\times10^5$/s	32	200	47	3	很小

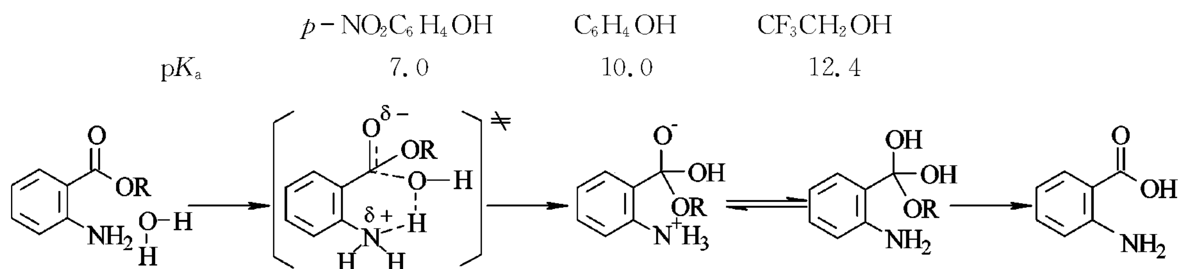
酸性增加，对 **15** 而言，苯胺将成为苯铵盐，成为吸电子基，应该有利于水分子的进攻，但实验结果并非如此。从另一个角度考虑，若 **15** 中氨基上氮的孤对电子未参与反应的话，从无氨基的苯甲酸苯酯 **16** 和 4-氨基取代的苯甲酸苯酯 **17** 的水解速率可以看出，分子中的氨基还是起着重要作用的。这里有可能是邻位氨先作为亲核试剂催化进攻形成一个四元环，而后开环完成水解：



但动力学同位素效应并不支持上述机理，因为中间体四元环结构因环张力关系不够稳定，很快开环，不会显示出 k_{H_2O}/k_{D_2O}为 2 的效应。

另一种可能则是氨基作为分子内碱试剂催化反应。氮上的孤对电子与水分子间形成氢键，继而夺取质子，有利其进攻酯羰基，这是一步慢步骤，也合乎实验所见的动力学同位素效应。接下来的消除步骤从几个不同烷氧基的酯 **15** 来看，好的离去基团($p-NO_2C_6H_4O^-$)和差的离去基团($CF_3CH_2O^-$)对反应速率影响不大，尽管共轭酸 pK_a 值相差较大。这也表明，消除这一步是快速步骤。从这些实验结果来看，这样的机理是可能的[28]。

	$p-NO_2C_6H_4OH$	C_6H_4OH	CF_3CH_2OH
pK_a	7.0	10.0	12.4

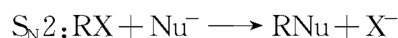


现有的研究进展表明，随着对反应过渡态和中间体的了解不断深入，发现许多有机反应在不同的反应条件下并不单纯是某一类反应机理，而是涉及多类有机反应历程。搞清楚反应过程中原子和分子的碰撞、重组、反应的过渡态和能量及速率等过程和数据后将能有效控制有机反应。同时，从中可以研究和发现新的反应机理。此外，阐明分子间弱相互作用的模式和机理

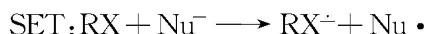
也是十分重要的一个方面。

7.7 单电子转移反应

长期以来，人们一直认为有机反应中的极性反应仅涉及双电子转移的过程，如 S_N2。然而，自 20 世纪 70 年代以来，人们也确实发现了不少过去被认为是极性途径即双电子转移的反应实际上是通过单电子转移(single electron transformation，SET)进行的。现在，单电子转移过程已被认为可广泛存在于许多类型的有机反应机理之中。



$$S_N2: RX + Nu^- \longrightarrow RNu + X^-$$



$$SET: RX + Nu^- \longrightarrow RX^{\cdot-} + Nu\cdot$$

7.7.1 单电子转移和极性历程[29]

单电子转移反应在无机化学中是很重要的，而以往我们所讨论的大多数有机自由基反应主要是键的均裂、夺取原子及在反应的引发和增长阶段中的加成、重排、结合、歧化等各步骤的结合。实际上在一个有机分子中加上或除去一个电子而引发的反应也是很重要的且并不少见。

从广泛的意义上讲，反应若按单电子转移途径进行，则是自由基和离子型反应的结合，反应产生一类自由基型中间体。反之，若按极性途径进行，则发生双电子转移，反应不经过自由基中间体而产生新的化学键。因此人们可以通过检测自由基中间体及分析相关产物来区别这两种不同的反应途径。由于顺磁共振技术的发展，已使人们可以较好地对自由基反应过程进行观察并能找到明确的证据。

立体因素和电子因素是影响有机反应途径的主要因素。从这两种反应途径看，在结构相似的分子中立体阻碍大的两个原子(团)之间的反应将更易于发生单电子转移历程，这是因为在极性反应的过渡态中反应物分子间已经部分成键，而经单电子转移反应的过渡态并无这种作用。虽然极性反应的过渡态能量较低，但只有当两个反应物相互接近到一定距离时才能作用，如果反应物的立体位阻很大，由成键引起的过渡态能量的降低将由于立体阻碍而被部分抵消，因此不利于极性反应。而单电子转移途径对立体因素的敏感度要小得多。

在电子因素方面，电子供体 D 与受体 A 发生单电子转移反应后，若能形成较稳定的价电子构型中间体 $D^{+\cdot}$ 或 $A^{\cdot-}$，则有利于单电子转移反应。如碱金属和许多阴离子自由基都是很强的单电子还原剂，易于失去一个电子。此外，电子供体和受体的氧化还原电位的差值越大，发生单电子转移反应的倾向也越大。如稳定性较高，还原性较强的碳负离子与苄氯的反应就易于按单电子转移途径进行，而还原性较低的碳负离子的反应易于按极性途径进行。

D—A 键的强度和自由基型中间体 $D^{+\cdot}$，$A^{\cdot-}$ 的离域程度对反应机理也有一定影响。D—A 键越弱，它们之间发生单电子转移的可能性也越大，硫化物的 C—S 键能较弱，故常可作为单电子还原剂参与反应；$D^{+\cdot}$ 和 $A^{\cdot-}$ 的离域程度越大，越有利于它们的稳定存在，因此也有利于单电子转移反应。

7.7.2 常见的单电子转移反应

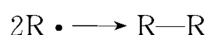
单电子转移反应可以在化学试剂和光的作用及电化学条件下产生。许多无机试剂，如

$S_2O_8^{2-}$，$AlCl_3$，O_2，HO，NO_2^+，X_2 等都表现出很强的单电子氧化性，它们与有机分子的许多反应是通过单电子氧化形成的自由基型中间体进行的。酰基过氧化物和醇金属试剂，碳阴离子(基)，硫化物等也都易引发单电子转移反应。许多过渡金属离子具有不止一个比较稳定的氧化态。所以，过渡金属离子在涉及单电子转移的过程中经常被用作催化剂和试剂。

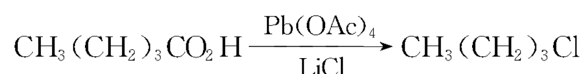
羧酸根离子的单电子氧化反应产生酰氧自由基，后者再发生一般的脱羧反应，如 Kolbe 制备烷烃的电解反应：





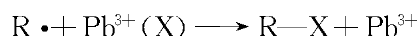


戊酸在 LiCl 存在下用四乙酸铅氧化生成氯丁烷：



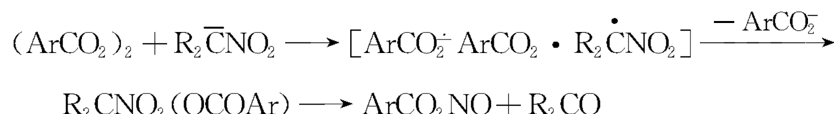
反应第一步是与 Pb^{4+} 配位的羧酸根离子氧化生成烷基自由基、CO_2 和 Pb^{3+}，烷基自由基从 Pb^{4+} 络合物夺走卤素生成 Pb^{3+}，Pb^{3+} 分解生成 Pb^{2+}，同时再生成一个烷基自由基使链式过程继续下去。但机理可能并不止这一条。

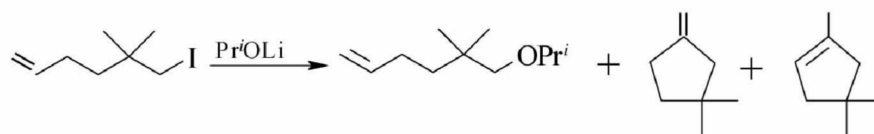




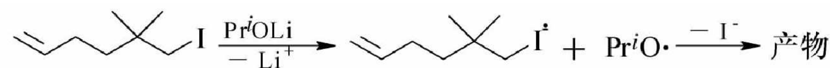


下面是几个单电子转移反应的例子[30]：

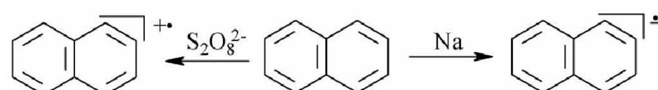




后一个反应的过程被认为是[31]：

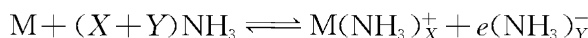


碱金属、碱土金属及某些稀土金属也都是很强的供电子体。含有共轭 π 键的分子则具有较高的电子亲和力而易于成为负离子基；当它们与电子受体作用时又由于它具有较低的电离势而成为正离子基[32]。



碱金属溶于液氨生成一种蓝色溶液，该蓝色溶液与金属的种类无关，有顺磁性和较高的导

电性，这是由于体系中存在着**氨合电子**的关系[33]，氨合电子的 esr 谱是可以测定的。因此碱金属的液氨溶液常用作单电子转移反应中的电子供体。



$$M + (X+Y)NH_3 \rightleftharpoons M(NH_3)_X^+ + e(NH_3)_Y^-$$

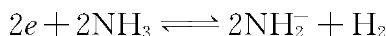
金属溶解越多，溶液的颜色也越深，但顺磁性却降低了，因为此时虽然**溶剂化电子**(solvent electron)增多了，但电子之间的配对作用同样也增加了。



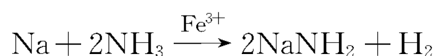
$$2\,e(NH_3)Y^- \rightleftharpoons e_2(NH_3)Z^{2-} + (2Y-Z)NH_3$$

溶剂化的电子有一个空腔结构。电子被限制在电溶剂化层所组成的空腔内，电子对 NH_3 的极化作用使 NH_3 上的氢指向电子，而电子对 NH_3 中氮上的孤电子对的排斥作用使电子和 NH_3 之间保持一定平衡距离，从而在电子周围形成空腔。这一结构的稳定性与溶剂性质有关，光照及杂质的存在均能促使其分解或反应。在胺、醚甚至水溶液中均能产生溶剂化电子。

要注意不要混淆 Na/NH_3 溶液和 $NaNH_2/NH_3$ 溶液，前者是还原剂，如上所述产生溶剂化的 Na^+ 离子和溶剂化的电子，形成深蓝色溶液，可以把非末端炔烃还原成反式烯烃。如果在这个深蓝色溶液中加入硝酸铁，在 Fe^{3+} 离子催化下，Na 与液氨生成 $NaNH_2$ 并放出 H_2。这是由于 Fe^{3+} 促进这些溶剂化电子进一步反应，生成没有颜色的氨离子和氢，反应是可逆的。

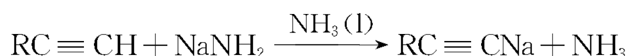


$$2e + 2NH_3 \rightleftharpoons 2NH_2^- + H_2$$



$$Na + 2NH_3 \xrightarrow{Fe^{3+}} 2NaNH_2 + H_2$$

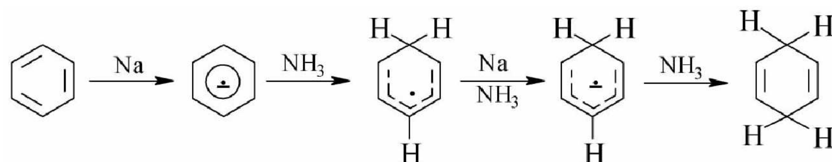
此时溶液成为无色或浅灰色的悬浮液，不再是还原剂而是强碱性试剂，能把末端炔烃转变为炔钠。



$$RC \equiv CH + NaNH_2 \xrightarrow{NH_3(l)} RC \equiv CNa + NH_3$$

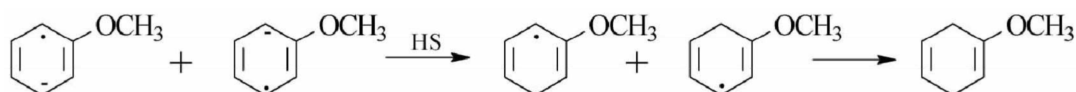
作为一个最简单的亲核试剂，溶剂化电子与双键加成生成负离子自由基，进一步反应则生成双电荷阴离子；它也可使某些单键裂解生成自由基和阴离子。由于溶剂化电子的体积较大，故反应时常显示出一定的空间选择性，如炔烃在 Na/NH_3 中还原得到反式烯烃，而一般非溶剂化的电子加到叁键上生成顺式烯烃。

Birch 还原即芳香族化合物在液氨介质中用碱或碱土金属还原的一个反应，通过溶剂化电子完成芳环的部分还原[34]。

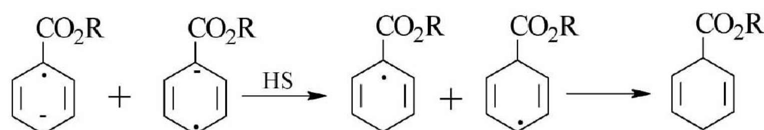


Birch 还原反应的结果是得到 1，4-还原产物而不是共轭的 1，3-还原产物。此现象可用最小移动原理来解释。该原理指出，原子构型和电子构型变化最小的基元反应是最有利的。环己二烯基负离子上不是所有的 C—C 键都具有等同的双键特征。形成 1，4-还原产物的反应过渡态能量较低[35]。

单取代苯经 Birch 还原可得到两个取代环己二烯，其中的一个异构体常是主要的，这取决于取代基的电子性能。由于反应中生成负离子自由基中间体，因此吸电子取代基将有利于生成 3-取代-1，4-环己二烯，推电子取代基有利于 1-取代-1，4-环己二烯。

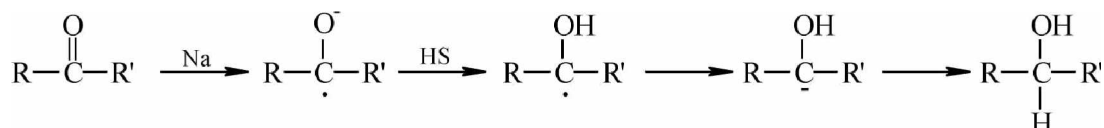


经上述中间体发生的反应中供电子基并不与环上的碳负离子直接相连，因此产物为 1 -取代- 1，4 -环己二烯；而经下述中间体发生的反应中吸电子基与碳负离子直接相连，从而使负电荷得到分散，使负离子自由基中间体得到稳定，生成 3 -取代- 1，4 -环己二烯。

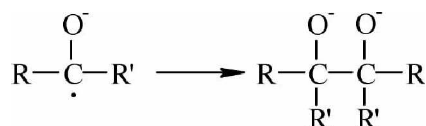


还原过程中负离子自由基的稳定性除了与取代基的电子效应有关外，和它们的立体效应也有关系。如在二甲苯衍生物中，对位取代衍生物得到的负离子中间体最稳定，邻位异构体最不稳定。

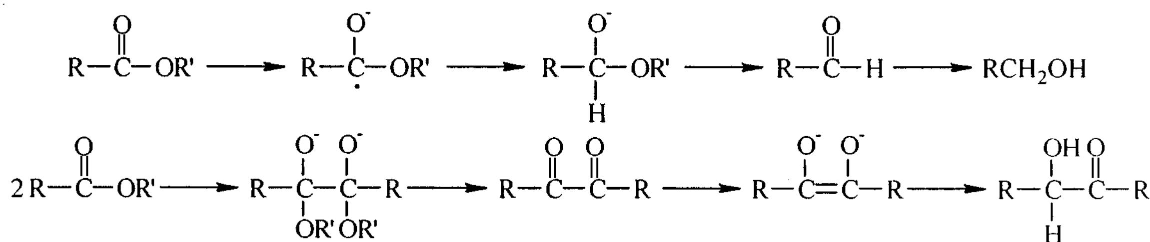
液氨中用钠还原羰基化合物的反应也经过自由基负离子：



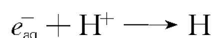
若自由基负离子较为稳定或反应中没有质子来源，则自由基负离子会二聚生成片呐醇类产物[36]。



酯经相似的历程还原到醇或经二聚给出 α -羟基酮。



水合电子 e_{aq}^{-}是 20 世纪 60 年代辐射化学的一个重要发现。用动力学和谱学研究及产物分析等方法加以证实，e_{aq}^{-}与 H^{+} 及 OH^{-} 成为辐射水溶液生成的三大粒子，电子的极性使水分子有一定的取向，这是一个由一个电子和 4 个或 6 个、8 个水分子所组成的带单位负电荷的粒子，水分子的正端 H 指向电子，氧端在外侧。活性很强，迁移率及扩散系数大，电导率高，氧化还原电位为 2.77 V，是比氢原子还要强的还原剂，如还原 Cu^{2+} 为 Cu^{+}，速率比氢原子快 60 倍，它在酸性溶液中与质子作用而生成氢原子。

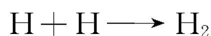


$$e_{aq}^{-} + H^{+} \longrightarrow H$$

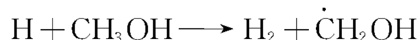
钠汞齐是一个常用的还原剂，以前一直认为其在水溶液中的还原机制是产生了新生态氢原子，无还原对象存在时，氢原子结合成为氢气放出。



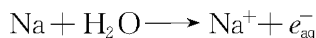
$$Na + H_2O \longrightarrow Na^{+} + OH^{-} + H$$

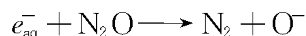


但是，将钠汞齐放入有 N_2O 和 CH_3OH 的水液中时，发现并无 H_2 放出却有 N_2 生成，这反映出并无原子氢存在，因为若产生原子氢，它肯定会和 CH_3OH 作用放出 H_2。



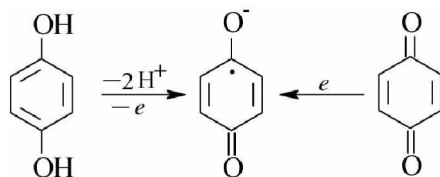
当人们对水合电子有了认识后，修正了以前的认识，实际上反应的还原剂是水合电子：



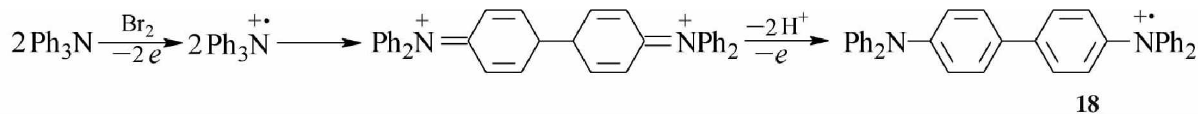


在阴极上的电解水或溶液中的阴离子经光解或 γ 射线对水辐射后均能放出水合电子，生物体暴露在射线下也能产生 e_{aq}^-。据报道，它将作用于肽和核酸中的氨基酸、嘧啶等而引起伤害。

小心氧化氢醌或将对苯醌在碱性介质中控制还原都经过单电子转移生成一种深红色的被称为半醌的自由基负离子中间体，酸化后**半醌**歧化形成**对苯醌**和**氢醌**的混合物。



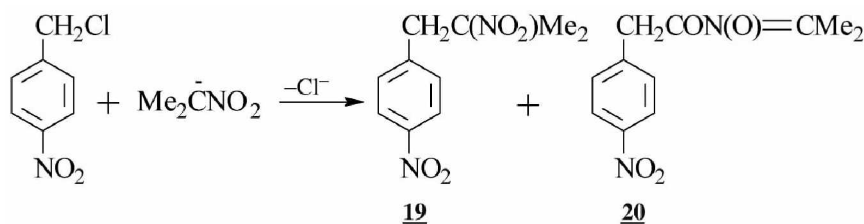
三苯胺在卤素作用下被还原生成二聚产物 **Wurster** 蓝**18**。**18** 是一个非常稳定的正离子自由基，分子中的正电荷和自由基未配对电子能高度离域分散而得以稳定。



7.7.3 自由基链式亲核取代反应

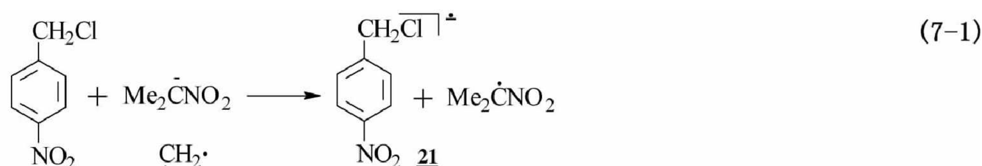
自由基链式亲核取代反应(sabstituted radical nucleophilic reaction，$S_{RN}1$)是单电子转移反应中研究得较多的一类反应，不仅在理论上对理解单电子转移反应有着重要意义，而且在有机合成上也有广阔的应用前景[37]。$S_{RN}1$ 类似于 S_N1 的单分子型反应，但这里不是由动力学数据来确定的。

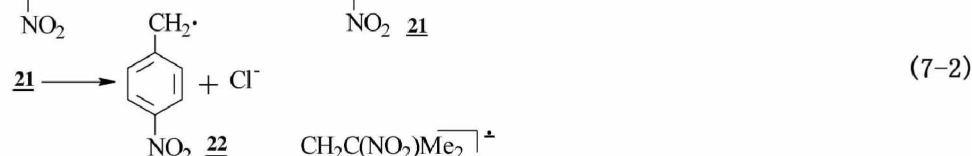
Kornblum N 在研究烷烃硝基负离子与卤代烷的取代反应时，发现 *C*-烷基化产物不能用 S_N2 机理来解释。

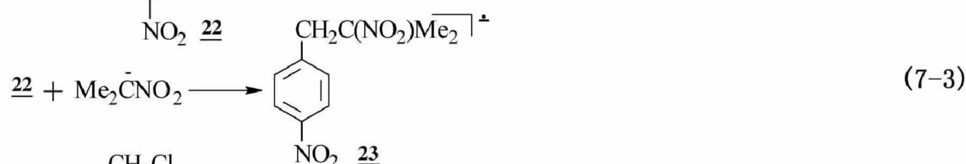


上述反应产物中 *C*-烷基化产物**19** 比例占到 83%，而 *O*-烷基化产物**20** 只占 1%。但是同样的反应，若以苄基氯为反应物，则反应要慢得多，且产物全为 *O*-烷基化产物。这反映出这两个反应是经历不同的历程的。

进一步的研究表明，上述反应能被电子转移试剂如钠、Li/NH_3，光照等加速，也会被氧气、二叔丁基亚硝基、对二硝基苯等自由基截获剂所抑制。*C*-烷基化的速率对离去基团的性质并不敏感（虽然 Cl 的反应最好，Br 和 I 则因易于离去而能同时发生 S_N2 反应）；反应的空间位阻作用亦不明显；当离去基 X 接在手性光活性碳原子上时，得到的是外消旋体取代产物。所有这些事实都表明，反应为自由基链式亲核取代。

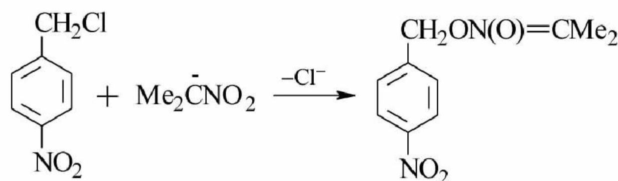




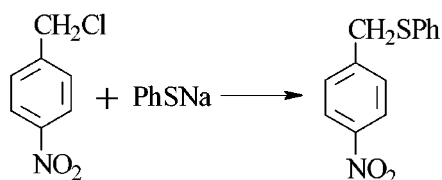




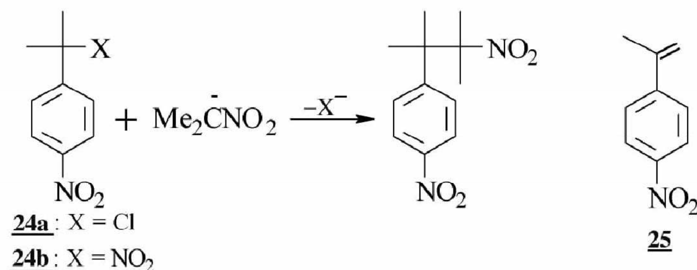
反应第一步通过单电子转移反应生成负离子自由基 **21**，**21** 失去一个氯离子后产生自由基 **22**，该自由基与亲核试剂结合形成另一个负离子自由基 **23**，**23** 与反应物间再经单电子转移反应生成 *C*-烷基化产物 **19**，并再生成 **21**，反应式(7－2)、(7－3)、(7－4)是链式反应，最后一步再生成的 **21** 在反应(7－2)中被消耗，组成一个链循环。亲核试剂的作用不但是在反应(7－1)中供给电子，而且在反应(7－3)中起到捕捉自由基的作用。反应物中对位硝基的存在既有利于捕获电子又有利于放出电子并促使 **21** 分解。与此相应的简单苄基卤代物在上述条件下不能接受电子进行 *C*-烷基化，它只能以较慢的速率进行离子型 *O*-烷基化反应，其速率与离去基团的活性密切相关，如 $I > Br > Cl$，为典型的 S_N2 反应。



饱和碳上的取代反应在不少情况下是 $S_{RN}1$ 和 S_N2 机理同时存在的反应。如下列反应不受光和对二硝基苯的影响，可以认为经过 S_N2 历程，但在 ESR 上又可检测到自由基孤单电子信号，因此这是两个机理同时存在的竞争反应。

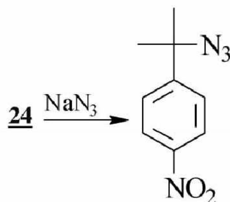


由于在伯和仲碳原子上 $S_{RN}1$ 和 S_N2 能够发生竞争反应，因此在讨论饱和碳原子上的反应时可以用一个较难离去的基团如 NO_2 来观察可能的 $S_{RN}1$ 过程，利用叔碳原子则可以进一步避免 S_N2 机理。为此研究了下列反应：



反应物 **24a** 与各种亲核试剂如 $PhSO_2Na$，$CH(CO_2R)_2Na$，$NaNO_2$，NaCN，萘酚钠，环烷基胺等都能在室温下几分钟或几小时内完成反应，产率可达 80%以上，这在一般的叔碳原子取代反应中是见不到的。若**24a** 中无对位硝基存在，则产物只有消除产物 **25** 而不发生 S_N2 反应。因此可以排除另一条可能的先消除再加成的反应机理，可以看出反应都是 $S_{RN}1$ 过程。

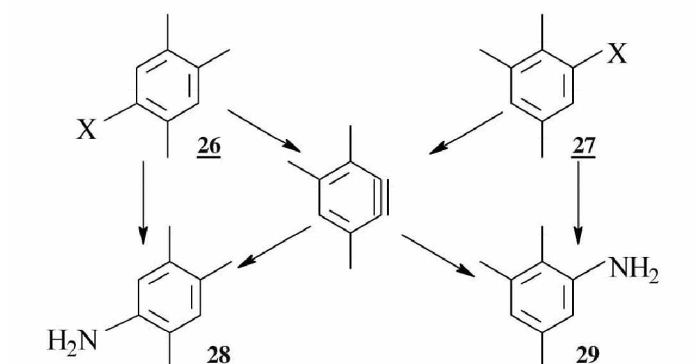
在反应(7-1)～反应(7-4)的 $S_{RN}1$ 机理并无碳正离子或碳负离子中间体，它包括了自由基和自由基负离子中间体。因此，作为单电子受体的自由基截获剂将可以阻止或减缓反应，对这一链式反应，少量的抑止剂就可有效，实验证实了这一点，如：



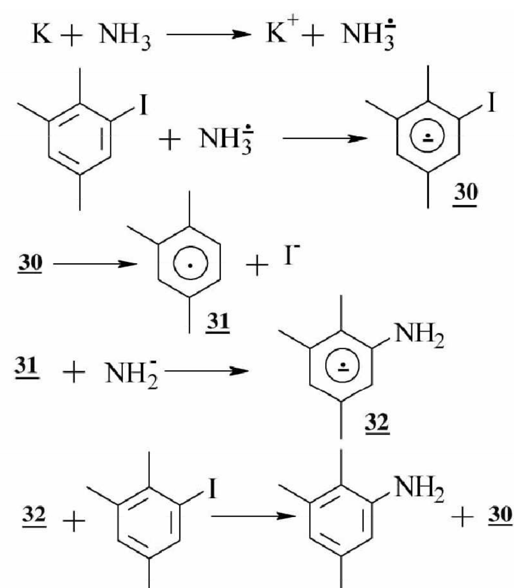
上述反应在 HMPT 中反应 75s 即有 65%产率，但只要体系中存在着 5%对二硝基苯就无反应发生了。$S_{RN}1$ 反应又应该是能够被单电子转移剂所引发的，**24b** 与 NaN_3 黑暗中无反应，但只要有 5%萘钠存在，反应 1h 后就可得到产率为 97%的产物。

根据反应(7-1)～反应(7-4)的模式，快速的单电子转移亲核取代反应可以引发慢反应。下列实验事实表明的确如此。如上所述，**24b** 与 NaN_3 在黑暗中 48h 内都无反应，但只要在反应体系中存在 10%的 $Me_2\bar{C}NO_2$，它就能引发反应(7-1)，因此同样条件下，3h 也可得到产率为 87%的产物。饱和碳上的 $S_{RN}1$ 反应常在 DMF，DMSO 或 HMPT 等偶极非质子极性溶剂中进行，这些溶剂有利于单电子转移途径[38]。

在芳香环上发生的 $S_{RN}1$ 反应也已得到广泛研究。一般来说，芳香族化合物不受亲核试剂进攻。只有在带有强的吸电子取代基的苯环上通过 σ-络合物或在强碱作用下的卤苯通过苯炔中间体来生成亲核取代产物。然而许多实验表明，单电子转移机理存在于芳香族亲核取代反应中。



两个卤代三甲苯衍生物 **26** 和 **27** 在液氨中与 KNH_2 作用，都生成氨基取代产物 **28** 和 **29**。当 X 为 Cl 或 Br 时，产物 **28** 和 **29** 比例都为 0.68，卤素种类及甲基取代位置对这一比例均无影响，表明它们都经过同一中间体苯炔。但当 X 为 I 时，由 **26** 出发得到产物 **28** 和 **29** 的比例是 1.6，而从 **27** 出发是 0.17，也就是说，此时 **26** 到 **28** 或 **27** 到 **29** 成了主反应，然而当在反应体系中加入自由基截捕剂四苯基肼时，产物 **28** 和 **29** 又都回复到 0.68 的比例。加入金属钾或光照都能加速不经过苯炔中间体的反应，光照的量子收率高达 50 以上，这些事实有力地说明了碘苯衍生物的反应经过 $S_{RN}1$ 反应过程[39]：



$S_{RN}1$ 的受物芳环可以是苯、萘、蒽、吡啶、噻吩、喹啉等，离去基团可以是卤素、SPh、OP(O)(OEt)$_2$ 等，亲核试剂则可以是 NH_2^-，$\bar{C}H_2CN$、$\bar{S}R$、$\bar{S}ePh$、$\bar{T}ePh$，$\bar{P}Ph_2$，$\bar{A}sPh_2$ 及各种烯醇离子和氮负离子等等。反应对立体位阻并不敏感，能够在液氨、乙腈、二甲亚砜等极性溶剂中进行。总结一下，芳环上的 $S_{RN}1$ 反应的通式也可表述为：



$$ArX + e \longrightarrow [ArX]^{\cdot -} \qquad (7-5)$$



$$[ArX]^{\cdot -} \longrightarrow Ar\cdot + X^- \qquad (7-6)$$



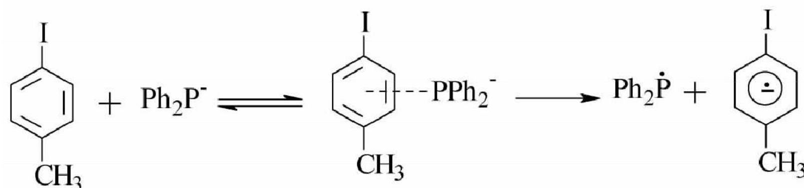
$$Ar\cdot + Nu^- \longrightarrow [ArNu]^{\cdot -} \qquad (7-7)$$



$$[ArNu]^{\cdot} + ArX \longrightarrow ArNu + [ArX]^{\cdot -} \qquad (7-8)$$

接下来介绍关于 $S_{RN}1$ 反应中的一些机理问题[40]。

链引发阶段，即反应(7－1)或反应(7－5)。将一个电子供给受物使其成为负离子自由基的过程都是链引发过程，引发的条件大致有光、碱金属还原，电极产生的电子和热引发等等，其中热引发的例子不多。卤苯是很容易被溶剂化电子或电化学还原的，产生自由基负离子基$[ArX]^{\dot{-}}$。对甲基碘苯加到红色的$Ph_2P^-K^+$/DMSO溶液中，颜色变成浅蓝色，估计此时生成了电荷转移络合物，后者再分解成阴离子基。



$Fe^{(1)}$、Mg、$Pd^{(0)}$和许多贵金属化合物也都曾被用作$S_{RN}1$反应的引发剂。

链增长阶段，即反应(7－2)～(7－4)和反应(7－6)～(7－8)。引发后生成的负离子自由基的活性受到本身结构、亲核试剂和环境的影响，它在受到亲核试剂进攻之前离去基团已经离去的假设可以通过将受物ArX与两个不同的亲核试剂之间发生的竞争反应来得到证实。



$$[ArX]^{\dot{-}} \longrightarrow Ar\cdot + X^{\dot{-}} \quad (7-6)$$



$$Ar\cdot + Y^- \longrightarrow [ArY]^{\dot{-}} \quad (7-9)$$



$$[ArY]^{\dot{-}} + ArX \longrightarrow ArY + [ArX]^{\dot{-}} \quad (7-10)$$



$$Ar\cdot + Z^- \longrightarrow [ArZ]^{\dot{-}} \quad (7-11)$$



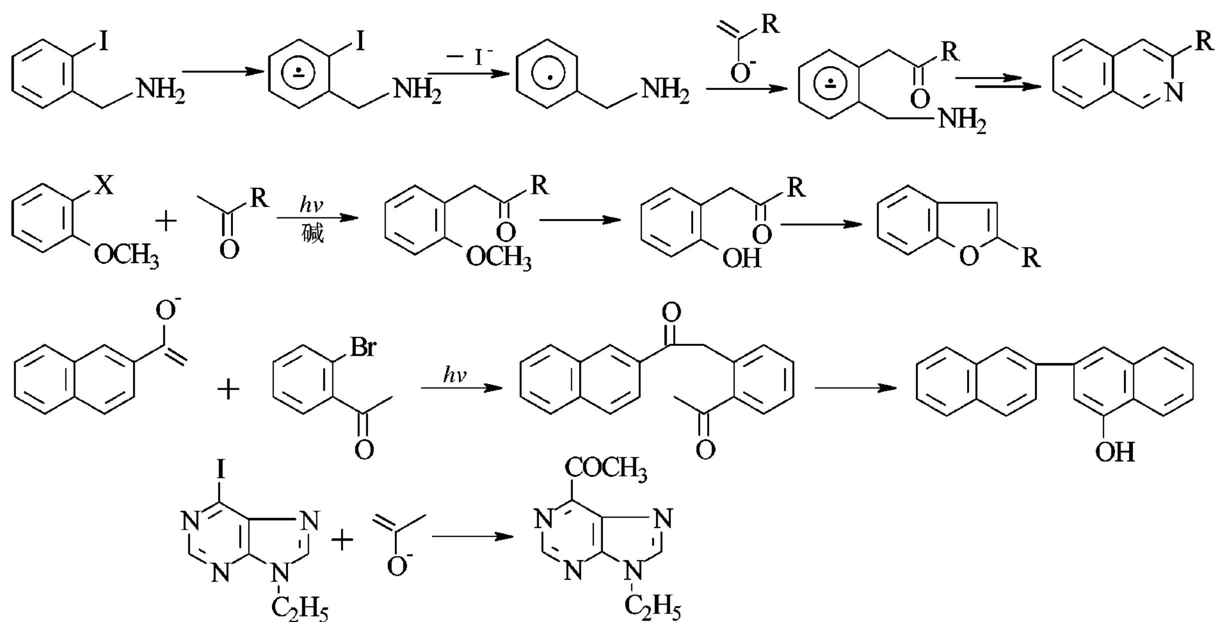
$$[ArZ]^{\dot{-}} + ArX \longrightarrow ArZ + [ArX]^{\dot{-}} \quad (7-12)$$

如果反应是$S_{RN}1$过程，即经由上面所描述的过程的话，则ArY/ArZ的相对产率可以作为反应(7－9)和反应(7－11)的相对速率常数的指标。Ar·与Y^-或Z^-的相对反应活性与离去基X的活性无关；若反应是亲核试剂与$[ArX]^{\dot{-}}$发生取代，则应和X有关，特别是具有不同空间特性的亲核试剂的活性会因X不同而有明显变化。实验表明，两个亲核试剂$(EtO)_2\bar{P}O$和$CH_2{=}C(O^-){-}CH_3$对六个受物PhX(X＝F，Cl，Br，I，Ph_2S，$Ph\overset{+}{N}Me_3$)的平均相对活性比值均为1.37±0.11，即与离去基团活性无关。因此，反应是经由$S_{RN}1$的。同样，在两个亲核试剂$(CH_3)_2\bar{C}NO_2$和$CH_3\bar{C}(CO_2Et)_2$与$[XC(CH_3)_2NO_2]^{\dot{-}}$的反应中也显示出两个竞争产物之比与$XC(CH_3)_2NO_2$的浓度及离去基X的性质都无关系。这个方法也证实了在这一反应中新的C—C键生成之前离去基团已经离去的设想。

关于$S_{RN}1$的立体化学问题，现在一般认为反应过程中立体构型的保留只发生在那些受物较难变成平面自由基的反应过程中，至于是否所有的$S_{RN}1$过程都要经过锥形自由基也很难下定论。

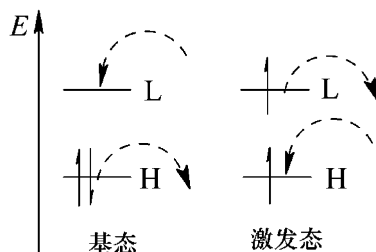
链中止阶段，液氨中反应时电子由$[ArX]^{\dot{-}}$和$[ArNu]^{\dot{-}}$转移到Ar·是链中止的主要步骤，自由基Ar·的二聚和$[ArNu]^{\dot{-}}$的碎片化也可引起链增长的钝化。当反应在有机溶剂中进行时，氢原子从溶剂中的转移会成为链中止的主要过程。

人们在研究$S_{RN}1$反应机理的同时也发现这一反应在有机合成中的应用价值。它有如下几个优点：易实现芳环上的多种取代反应，并有高度位置选择性；可实现分子内或分子间的反应；产率一般较佳，分离方便。在天然产物和杂环化合物的合成上$S_{RN}1$过程的反应应用较为广泛[41]。

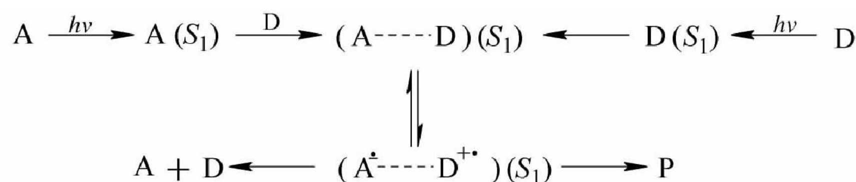


7.7.4 光激发的单电子转移反应

有机化合物受到光激发处于激发态时将特别有利于发生单电子转移过程(见下面的示意图)[42]。**D** 和 **A** 分别为电子供体和受体有机分子，可以看出，基态发生单电子转移时，若为供体，电子从 HOMO 给出，若为受体，电子进入 LUMO。而在激发态时，若为供体，电子从原来的 LUMO 给出；若为受体，电子进入原来的 HOMO。因此从能量上看，与基态相比，激发态分子更易发生单电子转移。

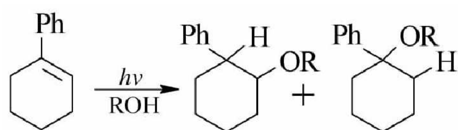


光激发产生的单电子转移所涉及的实体的确切性质尚未完全弄清，可能是一个碰撞配合物，也可能是激基双体，它们能够以荧光形式放出能量回到基态也可能发生反应而得到产物[43]。

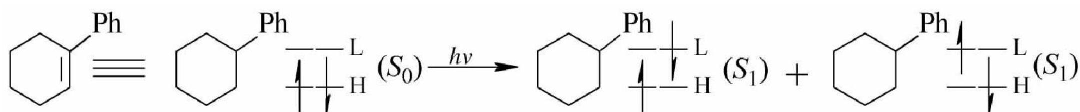


下面是几个光激发单电子转移反应例子。

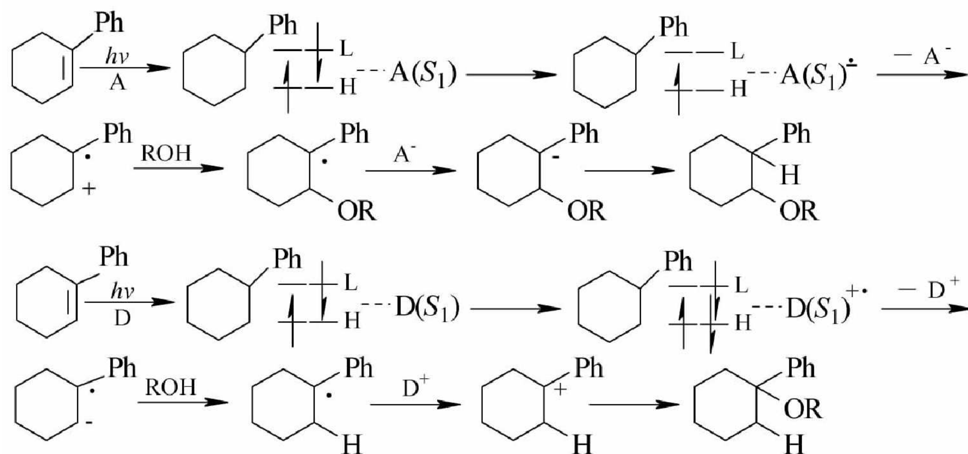
烯烃光照与醇发生加成反应，有高度化学选择性和较大的反应速率[44]。



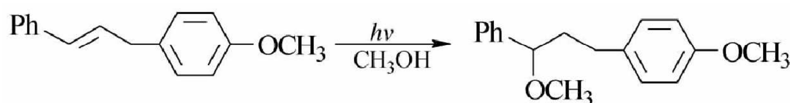
若将烯烃碳原子和连接烯烃的苯基碳原子之间的 p 轨道上的 π 电子定域化处理，则可以发现，受激时远离苯基的碳上的 p 电子发生跃迁要比连在苯基碳上的 p 电子发生跃迁有利，因为此时节点数增加会少一点，故能量上更有利。烯烃若是电子供体，则烷氧基加到远离苯基的碳上，烯烃若是电子受体，则位置选择性正好相反。在所有的情况下均可得到很高的化学选择性。



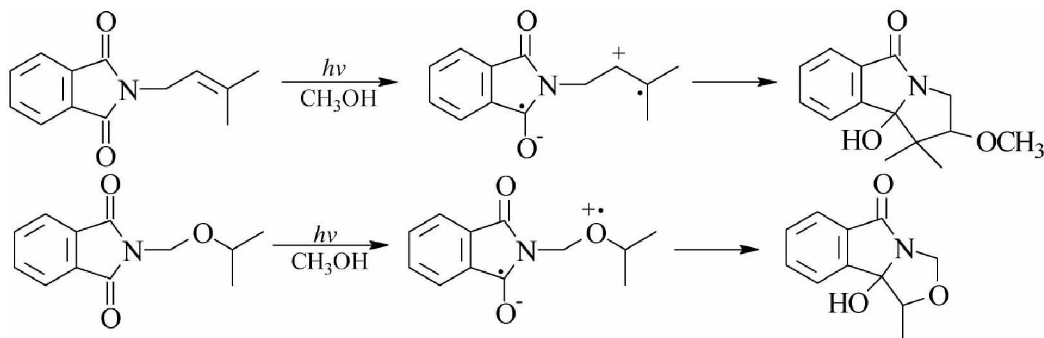
反应可能按下列途径进行：



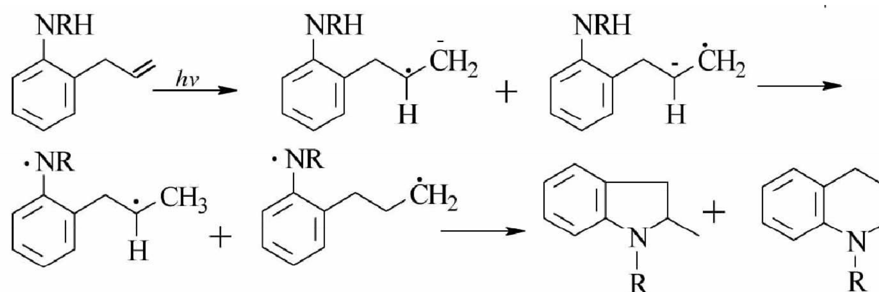
下面的例子是一个分子内反应。电子供体部分和电子受体部分在同一个分子内，光照后发生分子内单电子转移，继而得到产物[45]。



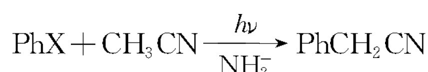
下面是邻苯二酰亚胺类衍生物的分子内环加成反应，它们都经过分子内的单电子转移过程，在某些天然产物的全合成中也曾用到此类光化学反应[46]。



胺和烯烃之间的光激发单电子转移反应：

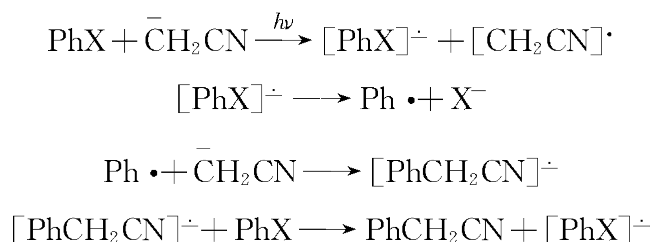


光引发的 $S_{RN}1$ 反应也有许多实例报道，如：



$$PhX + CH_3CN \xrightarrow[NH_2^-]{h\nu} PhCH_2CN$$

反应过程为：



$$PhX + \overset{-}{C}H_2CN \xrightarrow{h\nu} [PhX]^{\dot{-}} + [CH_2CN]^{\cdot}$$

$$[PhX]^{\dot{-}} \longrightarrow Ph\cdot + X^-$$

$$Ph\cdot + \overset{-}{C}H_2CN \longrightarrow [PhCH_2CN]^{\dot{-}}$$

$$[PhCH_2CN]^{\dot{-}} + PhX \longrightarrow PhCH_2CN + [PhX]^{\dot{-}}$$

光能就像是引发剂，引起电子转移生成负离子自由基，即产生自由基链增长剂从而进入反应[47]。

从上面这些简单的介绍可以看到，单电子转移反应在光化学中是较为普遍的过程。在有机合成中的应用也越来越广泛[48]，尽管还有许多确切的过程尚不清楚。一般认为在光化学的单电子转移反应中有两个关键因素，即在碰撞络合物或激基复合物中单电子转移的概率大小及自由基离子对分离后成为能够独立进行反应的自由基离子的倾向和能力是至关重要的。

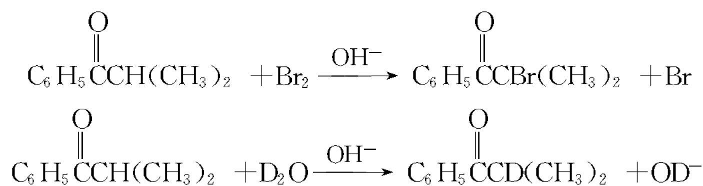
单电子转移机理在更广泛的意义上来说实际上是自由基化学和离子型反应的结合。某些原来认为机理已经清楚的反应现在也有不少被发现是需要修正到单电子转移机理上的，对它的深入研究在理论上和实际上都有广阔前景。在把带电中间体如碳正离子和碳负离子与电中性中间体如自由基和卡宾等结合在一起的化学中，单电子转移机理正在蓬勃发展之中。虽然有机化学中单电子转移反应的研究是后来才被重视起来的，但已经发现这一电子转移过程可涉及几乎所有的有机反应类型，显示出完全新颖的反应机理过程。

生物体系中的单电子转移反应也受到了广泛的注意。因为分子氧的稳定状态有自由基结构，而某些过渡金属，如 Fe，Cu 等是生物体内必需的微量元素。光合作用和其他一些生物代谢过程也有单电子转移过程。氧化还原酶催化也涉及复杂的高效电子转移，近年来已有各种模拟研究，使人们对生命现象的认识进一步深化。许多生物分子，如氨基酸、蛋白质、维生素、细胞色素、辅酶乃至胆固醇、激素等类脂类分子都已被证明易于发生电子转移反应。其中，电子转移络合物、电荷分离和复合及其后续反应规律的研究都已经成为极其活跃的领域。

习　　题

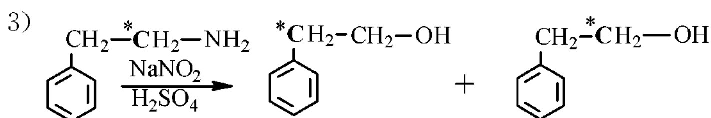
7-1　从观察到的实验现象提出符合这些现象的反应历程。

1）下面两个反应有相等的反应速率并遵循相同的动力学方程：

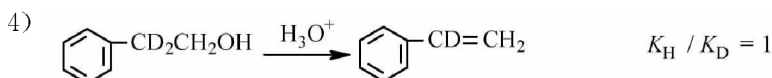


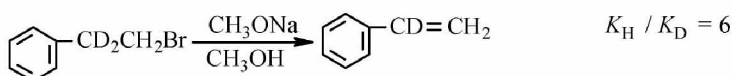
2）$R_3\overset{+}{P}$CH$_2$CH$_2$OPh $\underset{}{\overset{OH^-}{\rightleftharpoons}}$ $R_3\overset{+}{P}$CH=CH$_2$ 反应在重水中进行时，若在反应完成前回收原料有氘代原料产生。

3）

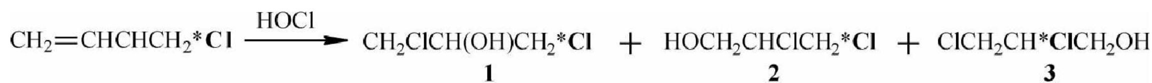


4）



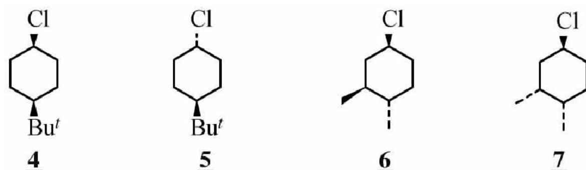


5）HOCl 和 CH_2═$CHCH_2$*Cl 反应得到三种产物**1**,**2**,**3**，若用 CH_2═$C(CH_3)CH_2$*Cl 反应，则标记*Cl重排的产物比例要小得多。



6）铬酸氧化$(CH_3)_2CD(OH)$的速度为$(CH_3)_2CH(OD)$的六分之一。

7）化合物**4**进行 S_N1 反应比**5**快，**6**进行 S_N2 反应比**7**慢。



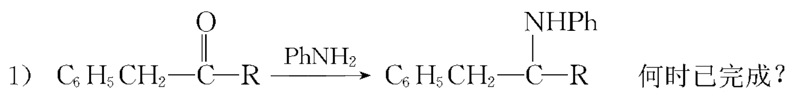
8）顺-1,2-环己二醇与 HIO_4 反应比反式异构体快。

9）2*R*,3*S*-3-氯-2-丁醇在 $NaOH/C_2H_5OH$ 溶液中反应得光活性的环氧化物，再用 KOH/H_2O 处理得内消旋 2,3-丁二醇。

10）$CH_3C(=O)-{}^{18}OC_2H_5$（**8**）进行酸性水解生成无^{18}O 的乙酸，$CH_3C(=O)-{}^{18}OC(CH_3)_3$（**9**）在同样条件下水解生成带^{18}O 的乙酸。

7-2　应用什么简单易行的方法可以判别下列反应：

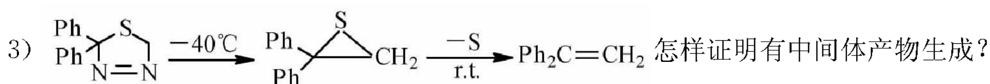
1）



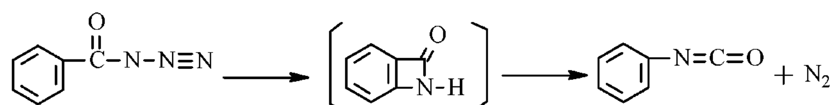
何时已完成？

2）$RCOCO_2H \xrightarrow{\triangle} RCO_2H + CO$　脱去的 CO 是羰基碳还是羧基碳？

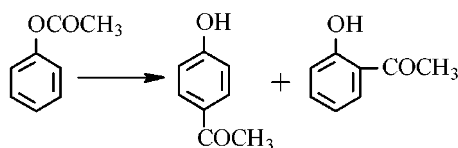
3）



怎样证明有中间体产物生成？

4)  反应是经由碳负离子还是卡宾中间体重排进行的？

5) 苯甲酰叠氮化物发生 Curtius 重排反应，放了氮气并生成异氰酸酯，有人认为可能经过一个四元环中间体，该推测是否合理呢？



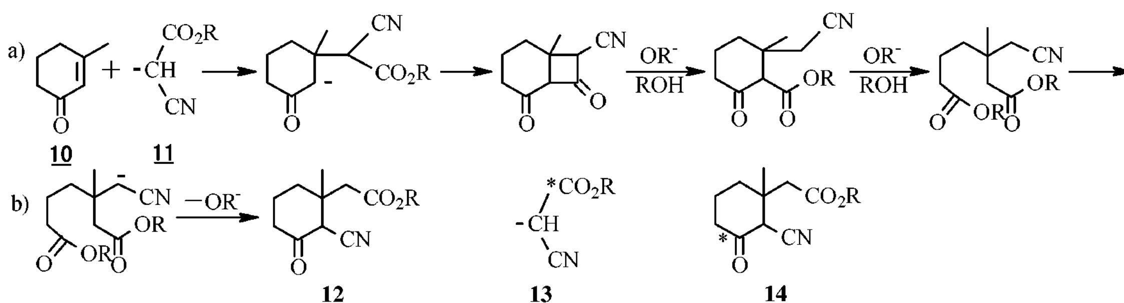
6) 如何预测 α-环己基氯乙烷通过碳正离子进行水解的可能性比 α-苯基氯乙烷小，设计一个实验，证实前者水解时没有形成一个游离的碳正离子。

7) Fries 重排反应是经由分子内还是分子间反应进行的？

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCOCH}_3 \longrightarrow p\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{COCH}_3 + o\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$$

7-3 对下列各个反应提出一个机理

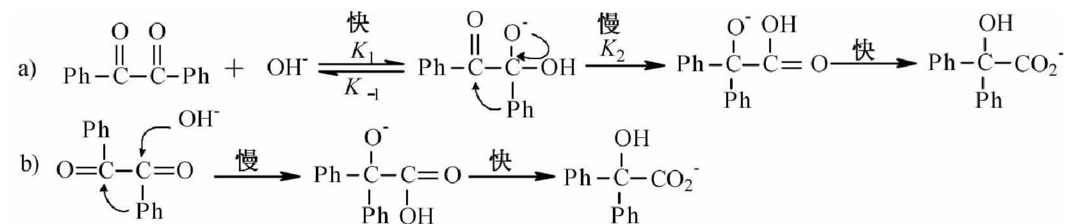
1) 由**10** 和**11** 反应得到**12**，对此曾提出一个机理过程为：



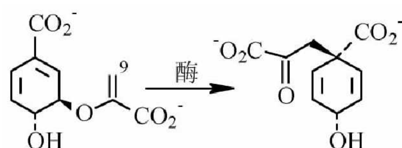
但当用标记的**13** 代替**11** 进行反应时，得到的产物是**14**。请给出更合理的反应过程并说明为什么前一个机理是不正确的。

2) $CH_3CH═CHD$ 和 $CH_3CD═CH_2$ 与 O_3 反应的动力学同位素效应 k_H/k_D 值都只有 0.88，这可为反应机理提供什么信息？

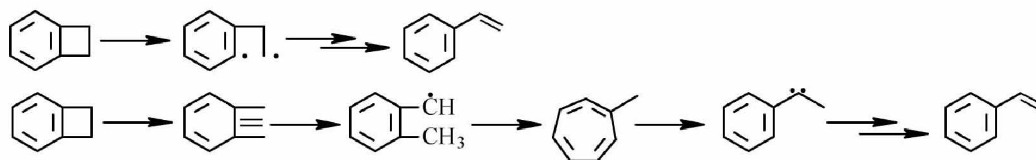
3) 设计一个实验区别乙二酮衍生物在碱性条件下的重排是按分步历程 a)还是协同历程 b)进行的。



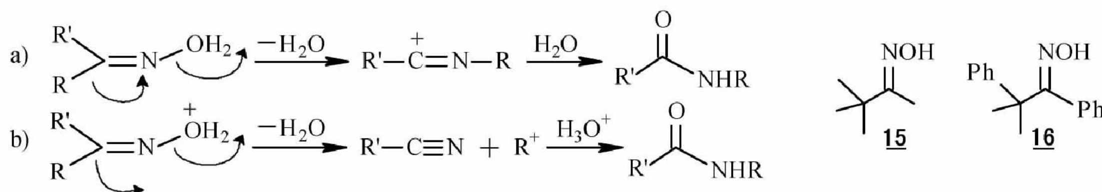
4) 分支酸酯(chorismate)在酶催化下的重排反应是生物代谢中生成带芳环化合物的重要步骤，解释为何通过在 C(9)位上立体专一性地引入氚(T)后可以说明重排是协同进行的并经过椅式过渡态。



5) 苯并环丁烷受热反应生成苯乙烯，反应可能经过双自由基过程 a) 或卡宾过程 b)，怎样区别这两者？



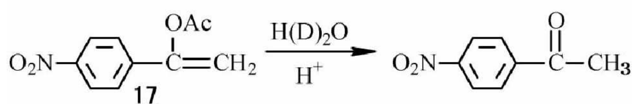
6) Backmann重排反应大多是协同过程a)，可是叔烷基取代的肟在强酸作用下的重排过程被发现是经由分步过程b)进行的。若已经有原料肟**15**和**16**，怎样实验并通过哪些现象可以说明反应是经由b)过程？



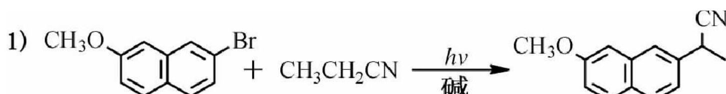
7) CH_3NO_2 在NaAc存在下与溴反应生成一溴硝基甲烷，CD_3NO_2 也进行同样的反应，$k_H/k_D=6.6$。反应过程中哪一步是决速步骤？

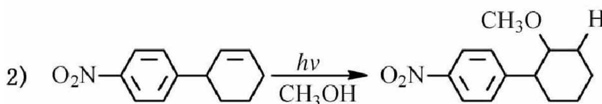


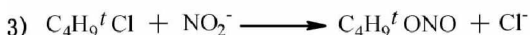
8) 化合物**17**在6% H_2SO_4 中水解，$k_{H_2O}/k_{D_2O}=0.75$；在69% H_2SO_4 中水解，$k_{H_2O}/k_{D_2O}=3.25$



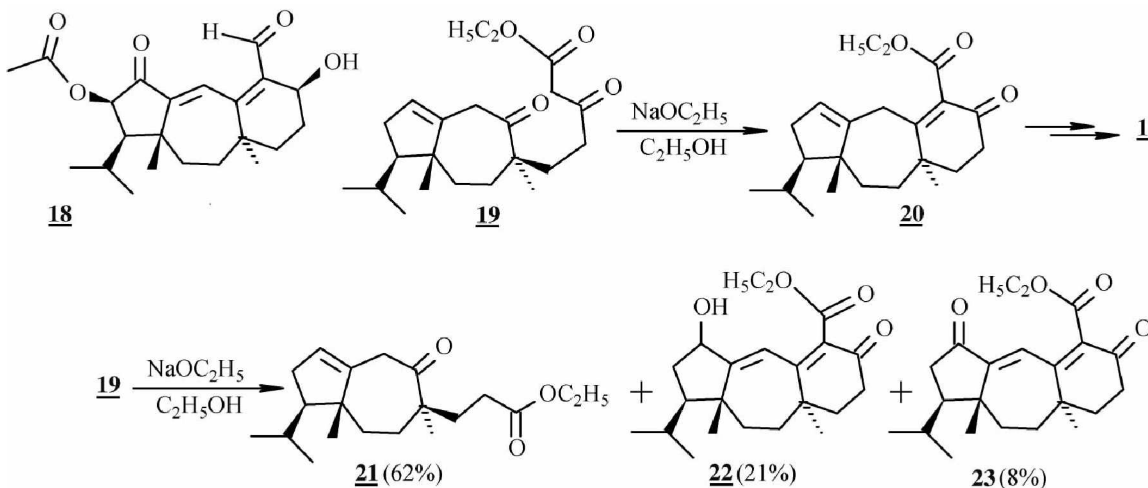
7-4　下列3个反应都可能经过SET机理过程，试说明之。



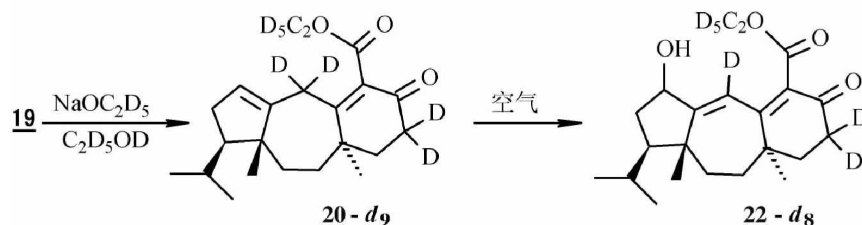




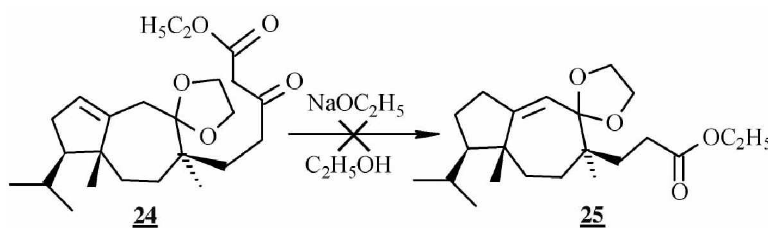
7-5　Guanacastepene A (**18**)是从某真菌中分离出的一族具有抗菌活性的二萜类天然产物的母体化合物。新颖的结构和生理活性使其成为化学家合成的目标分子。在各种形式的合成方案中三环化合物**20**是一个重要的中间化合物，人们认为它可以较合理地从**19**经羰基缩合反应而生成。但实验结果表明，**19**在乙醇溶液中和乙醇钠在60℃反应并未产生所需环化产物**20**，得到的主产物是酯**21**，还有两个副产物三环醇**22**和三环二酮**23**。



为此化学家们做了下列几个实验试图了解**19**在乙醇溶液中和乙醇钠反应得到这些产物的机理。**19**在无空气存在和氘代的溶剂/碱作用下生成预想的羰基缩合反应产物**20**-d_9，分子中有九个氢原子被氘原子所取代。后者暴露于空气中生成**22**-d_8，从这个氘代实验中能看出**22**是由**20**氧化产生而来。



以**19**的七元环上羰基保护的缩酮二氧戊环衍生物**24**为原料在同样条件下反应并未得到酯**21**的类似物**25**。



根据上述实验结果，回答下列问题：

1）**21**、**22**、**23**是从何而来的？

2）为何在**20**-d_9中有这些氘原子取代在这些位置上？给出从**19**生成**20**的机理过程。

参 考 文 献

[1] a) Dantus M，Zewail A. *Chem. Rev*，**2004**，*104*：1717. b) 兰峥岗，王鸿飞. 化学通报，**2000**，*1*：1. c) 何国钟，化学进展，**1997**，*9(2)*：141. d) 孔繁数，熊轶嘉，吴成印. 大学化学. **2000**，*15*：5.

[2] a) Laidler K J. *J Chem Educ*，**1988**，*65*：540. b) Pople J A. *Angew Chem Int Ed Engl*，**1999**，*38*：1894. c) 陈志达. 大学化学，**1999**，*14*：3.

[3] Grunwald E. *Prog Phys Org Chem*，**1990**，*17*：55.

[4] a) Farcasill D. *J Chem Educ*，**1975**，*52*：76. b) Hammond G S. *J Amer Chem Soc*，**1955**，*77*：334.

[5] 李天全. 化学通报，**1989**，*11*：53. b) Mayr H，Ofial A R. *Angew Chem Int Ed Engl*，**2006**，*45*：1844

[6] Eliel E L，Schroester S H，Brett T J，Biros F J，Richer J C. *J Amer Chem Soc*，**1966**，*88*：3327.

[7] a) Chandrasekher S. *Chem Soc Rev*，**1987**，*16*：313. b) 胡秀贞. 化学通报. **1994**，*6*：59.

[8] Freeman F. *Chem Rev*，**1975**，*75*：439.

[9] Asao N，Asano T，Yamamoto Y. *Angew Chem Int Ed Engl*，**2001**，*40*：3206.

[10] Ibne-Rasa E M，Koubek E. *J Org Chem*，**1963**，*28*：3240.

[11] a) Wallis E S，Lane J F. *Org React*，**1946**，*3*：267. b) Lin D T，Powers VM，Reynolds LJ，Whitman CP，Kozarich JW，Kenyon GL，*J Amer Chem Soc*，**1988**，*110*：323.

[12] Schaefer J P，Bloomfield J. *J Org React*，**1967**，*15*：1.

[13] a) Hubig S M，Kochi J K. *J Org Chem*，**2000**，*65*：6807. b) Gwaltney S R，*J Amer Chem Soc*，**2003**，*125*：3273.

[14] Bender M L. *Chem Rev*，**1960**，*60*：53.

[15] Douglas D S，Burditt A M. *Can J Chem*，**1958**，*36*：1256.

[16] Bennett G B. *Synthesis*，**1977**，589.

[17] 范如霖. 稳定同位素标记有机合成法. 北京:化学工业出版社,**1986.**
[18] a) 赵学庄,臧雅茹. 大学化学,**1992**,*5*:29. b) Drenth W, Kwart H. 有机反应动力学,林树坤,译. 北京:高等教育出版社,1987. c) Mathew J S, Klussmann M, Iwamura H, Valeva F, Futran A, Emanuelsson E A C, Blackmand D G. *J Org Chem*, **2006**,*71*:4711
[19] a) Scheppele S E. *Chem Rev*, **1972**,*72*:511. b) Kwart H. *Acc Chem Res*, **1982**,*15*:401. c) Sunko D E, Hehre W J. *Prog Phys Org Chem*, **1983**,*14*:205.
[20] Westheimer F H. *Chem Rev*, **1961**,*61*:265.
[21] Shiner V J, Rapp M W, Pinnick Jr H R. *J Amer Chem Soc*, **1970**,*92*:232.
[22] Schowen R L. *Prog Phys Org Chem*, **1972**,*9*:275.
[23] Cope A C, Trumbull E R. *Org React*, **1960**,*11*:317.
[24] Krow G R. *Org React*, **1993**,*43*:(3).
[25] Kende A S. *Org React*, **1960**,*11*:261.
[26] 沙跃武,王欣. 有机化学,**1999**,*19*:224.
[27] Shieh W, C, Dell S, Repic O. *J Org Chem*, **2002**,*67*:2188.
[28] Fife TH, Singh R, Bembi R. *J Org Chem*, **2002**,*67*:3179.
[29] a) Ashby E C. *Acc Chem Res*, **1988**,*21*:414. b) Chanon M. *ibid*, **1987**,*20*:214. c) 龚跃法. 有机化学,**1991**,*11*:360. d) Bunnett J F. *Acc Chem Res*, **1978**,*11*:413. e) Chanon M, Rajzmann M, Chanon F. *Tetrahedron*, **1990**,*46*:6193. f) Kochi J K. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1988**,*27*:1227. g) Pross A. *Acc Chem Res*, **1985**,*18*:212. h) Eberson L. *Adv Phys Org Chem*, **1982**,*18*:79.
[30] a) Coleman J P, Lines R Utley J H P, Weedon B C L. *J Chem Soc Perkin Trans* Ⅱ, **1974**,1064. b) Minisci F, Citterio A, Giordano C. *Acc Chem Res*, **1983**,*16*:27. c) Zhao C X, Jiang X K, Chen G F, Qu Y L, Wang X S, Lu J Y. *J Amer Chem Soc*, **1986**,*108*:3132.
[31] Ashby E C, Bae D H, Park W S, Depriest R N, Su W Y. *Tetrahedron Lett*, **1984**,*25*:5107.
[32] a) Szwarc M. *Prog Phys Org Chem*, **1968**,*6*:322. b) Bard A J, Ledwith A, Shine H J. *Adv Phys Org Chem*, **1976**,*13*:156.
[33] 贡长生,邝生鲁. 化学通报. **1982**,*8*:53.
[34] a) Caine D. *Org React*, **1976**,*23*:1. b) Rabideau P W. *Tetrahedron*, **1989**,*45*:1579. c) Jochum C, Gasteiger J, Ugi I. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1980**,*19*:495. d) Birch A J, Subba Rao G. *Adv Org Chem*, **1972**,*8*:1. e) 黎运龙,何煦昌. 有机化学,**1993**,*13*:561.
[35] a) Hine J. *Adv Phys Org Chem*, **1977**,*15*:1. b) 叶秀林. 化学通报,**1986**,*4*:1.
[36] Schreibmann A A P. *Tetrahedron Lett*, **1970**,*21*:4271.
[37] a) 陈兆斌,张昭,夏织中. 有机化学,**1991**,*11*:113. b) Rossi R A, Pierini A B, Paiacios S M. *J Chem Educ*, **1989**,*66*:720. c) Bunnett J F. *Acc Chem Res*, **1982**,*25*:2.
[38] Kornblum N, et al. *J Org Chem*, **1987**,*52*:196.
[39] a) Kim J K, Bunnett J F. *J Amer Chem Soc*, **1970**,*92*:7463. b) Bunnett J F. *Acc Chem Res*, **1978**,*11*:413.
[40] 陈庆云. 有机化学,**1984**,*14*:165.
[41] a) Beugelmans R, Chastanet J, Roussi G. *Tetrahedron*, **1984**,*40*:311. b) 吴碧琪,曾繁之,葛明娟,程新中,吴国生. 中国科学 *B*. **1990**,*12*:1246. c) Rossi R A, De Rossi R H. *J Org Chem*, **1976**,*41*:3163. d) Nair V, Chamberlain S D. *J Amer Chem Soc*, **1985**,*107*:2183.
[42] a) Mattay J. *Angew Chem Int Ed Engl*, **1987**,*26*:825. Synthesis. **1989**,233. b) Krogh E, Wan P. *Topics Curr Chem*, **1990**,*156*:93. c) Willner I, Willner B. *ibid*, **1991**,*159*:153. d) Griesbeck A G, Hoffmann N, Warzecha K-D. *Acc. Chem Res*, **2007**, *40*:128.

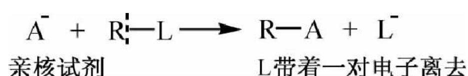
[43] a) Rehm D, Weller A. *Isr J Chem*, **1970**, *8*: 259. b) Could I R, Ege D, Moser J E, Farid S. *J Amer Chem Soc*, **1990**, *112*: 4290. c) Ebersen L, Shaik S S. *ibid*, **1990**, *112*: 4484.
[44] Kropp P J. *Pure Appl Chem*, **1970**, *24*: 585.
[45] Maroulis A J, Arnold D R. *Synthesis*, **1979**, 819.
[45] Dolby L J, Nelson S J, Senkovich D. *J Org Chem*, **1972**, *37*: 3691.
[47] a) Bunnett J F. *Acc Chem Res*, **1978**, *11*: 413. b) 吴国生,尹鹤群,李南生,邱发洋,荣国斌,詹东亮. 化学学报, **1989**, *47*: 996, 科学通报, **1989**, *34*: 478.
[48] a) Yoon U C, Mariano P S. *Acc Chem Res*, **1992**, *25*: 233. b) Gaillard E R, Whitten D G. *ibid* **1996**, *29*: 292. c) Pandey G. *Synlett*, **1992**, 546.

8　脂肪族化合物的取代反应

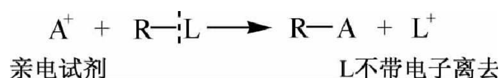
从广义上讲，分子中的任何原子或基团被其他原子或基团所取代的反应都可称之为取代反应。

取代反应依据反应底物的结构和进攻试剂的性质可分为三种类型：

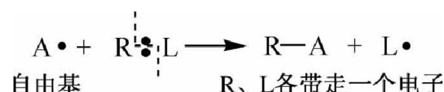
亲核取代反应(S_N)：



亲电取代反应(S_E)：



自由基取代反应(S_H)：



本章仅介绍脂肪族的亲核取代反应和亲电取代反应。

8.1　脂肪族亲核取代反应

脂肪族的亲核取代反应是一类研究得极为充分，无论在理论上还是在应用上都有着重要价值的反应。

在亲核取代反应中，反应底物可以是中性的或带正电荷的，亲核试剂(Nu)也可以是中性的或带负电荷的。按 Ingold 提出的分类方法，亲核取代反应通常有四种类型。

类型一：中性底物 ＋ 中性亲核试剂



例如：

$$CH_3CH_2I + (n\text{-}C_4H_9)_3P: \xrightarrow{\text{丙酮}} (n\text{-}C_4H_9)_3\overset{+}{P}CH_2CH_3 + I^-$$

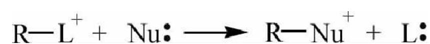
类型二：中性底物 ＋ 负离子亲核试剂



例如：

$$CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}CH_2C\equiv N + NaI \xrightarrow{\text{丙酮}} CH_3\underset{\displaystyle I}{\underset{|}{C}}CH_2C\equiv N + NaBr$$

类型三：正离子底物 ＋ 中性亲核试剂



例如：

$$PhCH(CH_3)\overset{+}{S}(CH_3)_2 + (H_2N)_2C{=}S \xrightarrow[\text{乙腈}]{60℃} PhCH(CH_3){-}S{-}C(={\overset{+}{N}H_2})NH_2 + (CH_3)_2S$$

硫脲　　　　二甲硫醚

类型四：正离子底物 ＋ 负离子亲核试剂

$$R{-}L^{+} + Nu{:}^{-} \longrightarrow R{-}Nu + L{:}$$

例如：

$$\text{(邻苯二甲酰亚胺基)}NCH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3 + NaCN \xrightarrow{DMFA} \text{(邻苯二甲酰亚胺基)}NCH_2CN + (CH_3)_3N$$

从上述四种类型可看出：无论是中性亲核体还是负电荷亲核体，均为 Lewis 碱，若 Nu 本身又是溶剂，这种反应称为**溶剂分解**简称**溶剂解**(solvolysis)。类型二、三反应前后没有电荷变化；而类型一、四反应前后则有电荷变化，但两者相反。

在脂肪族的亲核取代反应中，根据反应底物、亲核试剂、离去基团和反应条件的不同可按几种不同的机理进行反应。

8.1.1 双分子亲核取代反应机理(S_N2)

在双分子亲核取代反应中，亲核试剂从离去基团的背后进攻中心碳原子，其新键(C—Nu)的形成与旧键(C—L)的断裂是同时进行的，为一步完成的协同反应，旧键断裂所需的能量由新键形成时释放的能量中得到部分补充。当新键的形成与旧键的断裂处于均势时，体系能量达到最高点，即过渡状态。整个过程可表示如下：

$$Nu{:}^{-} + R{-}CH_2{-}L \longrightarrow \left[\overset{\delta-}{Nu}\cdots C(R)(H)(H)\cdots \overset{\delta-}{L} \right] \longrightarrow Nu{-}CH_2{-}R$$

过渡状态

在过渡状态中，中心碳原子由原来的 sp^3 杂化变成 sp^2 杂化状态，三个没有发生反应的原子或基团和中心碳原子大致都在一个平面里。若进攻试剂和离去基团相同，则它们是完全共平面的；否则将会出现一定的偏差。

动力学研究表明，S_N2 反应符合二级速率表达式，反应底物是一级，亲核试剂又是一级，即为二级反应。

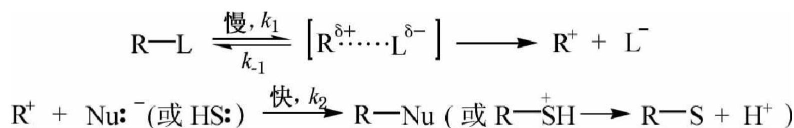
$$R{-}L + Nu{:}^{-} \xrightarrow{k} R{-}Nu + L{:}^{-}$$

$$v = -\frac{d[RL]}{dt} = -\frac{d[Nu{:}^{-}]}{dt} = k[RL][Nu{:}^{-}]$$

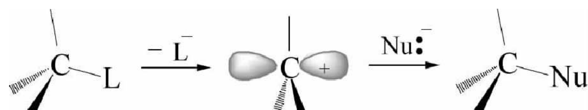
在这里需要注意的是：S_N2 反应中的 2 代表双分子之意，但并不是说双分子反应在动力学上一定是二级反应。例如：若使用大大过量的亲核试剂（又是溶剂），其反应虽然仍按 S_N2 机理进行，但实验表明其动力学是一级的。这在动力学上称为“假一级”。

8.1.2　单分子亲核取代反应机理(S_N1)

单分子亲核取代反应是分步进行的。第一步是反应底物的缓慢离解，生成碳正离子，因这步反应涉及 R—L 键的异裂，需要较高的能量（该能量可从生成的离子的溶剂化能中得到补偿），故反应进行较慢；第二步是生成的碳正离子迅速与亲核试剂（Nu：）或亲核溶剂（HS：）生成产物。



纵观整个反应，第一步是决定反应速率的关键步骤，其反应机理可表示如下：



动力学研究表明，S_N1 反应符合一级速率表达式，其反应速率取决于反应底物 R—L 的离解，而与亲核试剂的浓度和性质无关。

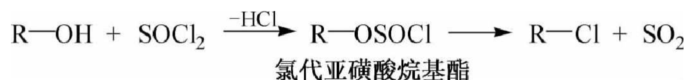
$$v = -\frac{d[RL]}{dt} = \frac{d[Nu:^-]}{dt} = k[RL]$$

8.1.3　离子对机理

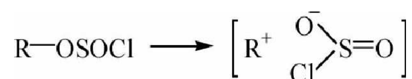
随着对饱和碳原子上 S_N 反应研究的深入，发现有许多实验结果难以用 S_N1、S_N2 机理解释，因此，S. Winstein 提出用离子对图式来统一说明亲核取代反应，并已被人们所接受，这就是**离子对机理**学说。有关离子对学说的讨论参见 4.2.3。

8.1.4　分子内亲核取代反应机理(S_Ni)

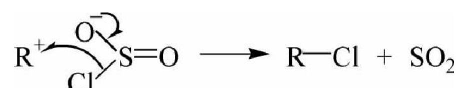
有些反应，如醇和 $SOCl_2$ 作用生成氯代烃，该反应的立体化学特征是 α-C 的构型保持。这表明该反应既不是按 S_N2（应得到构型反转产物）进行的，也不是按 S_N1（应得到外消旋化产物或构型反转产物含量较多的部分外消旋化产物）进行的。从而提出反应是在分子内部进行的，即**分子内亲核取代反应**（internal nucleophilic substitution），以 S_Ni 表示。



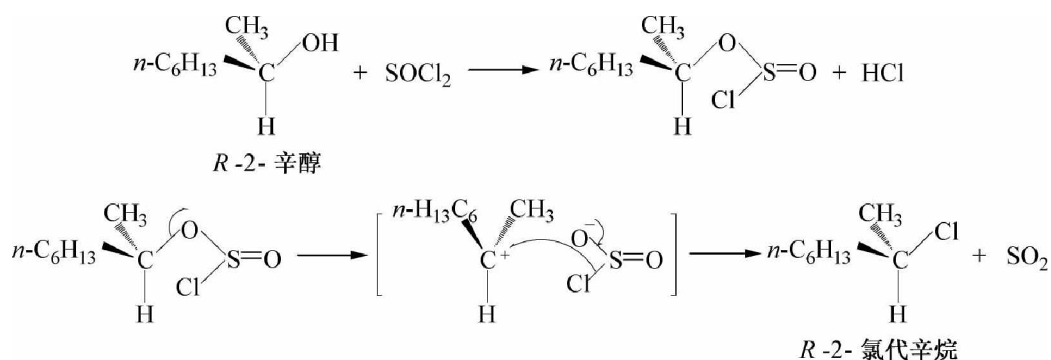
氯代亚磺酸烷基酯分解为氯代烷的反应是分两步进行的，第一步与 S_N1 机理相似，生成离子对中间体：



第二步是离去基团的一部分从正面进攻 C^+，其结果保持原有构型不变。

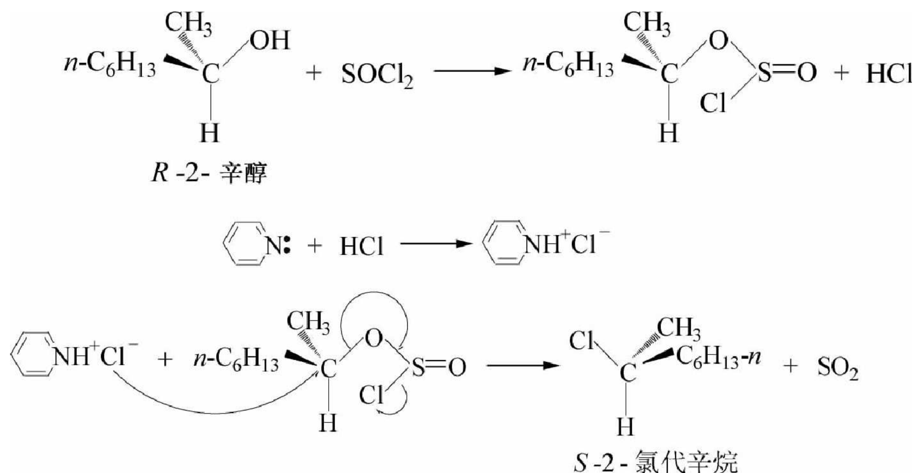


支持这一机理的根据是：光活性的 2-辛醇与 $SOCl_2$ 分别在乙醚和吡啶溶剂中进行反应，前者得到的氯代烷构型保持，而后者得到的氯代烷构型反转。

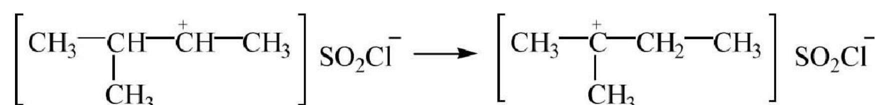


以乙醚为溶剂，因其极性很弱，在醇与亚硫酰氯反应生成氯代亚磺酸烷基酯和氯化氢后，大部分的氯化氢会逸出，至少不会以离子状态存在。在取代一步，Cl 来自氯代亚磺酸烷基酯的分解，同样因为醚的极性很弱，不利于电荷的分离，在离子对中，Cl 将带着一对电子，从正面进攻烷基正离子的中心碳原子，从而得到构型保持的产物。

然而，以吡啶为溶剂，情况则大不相同，醇与亚硫酰氯反应生成的氯化氢会与吡啶发生酸碱反应而成盐，从而使 Cl^- 游离出来成为有效的亲核试剂，它从离去基团的背后进攻氯代亚磺酸烷基酯的中心碳原子，发生 S_N2 反应，因此得到构型反转的产物。



醇与亚硫酰氯之间的反应是二级反应，然而，ROSOCl 的热分解却是一级反应。这个一级反应并不是一个一步过程，而是通过离子对进行的，其有利的证据是：$(CH_3)_2CHCH(CH_3)OSOCl$ 受热分解生成 $(CH_3)_2CClCH_2CH_3$。显然，重排是在离子对中进行的。



实际上，按 S_Ni 机理进行的反应是很少的，另一个例子是氯甲酸烷基酯(ROCOCl)受热分

解生成 RCl 和 CO_2。

8.1.5 邻基参与机理

在某些亲核取代反应中常遇到这样两种情况：其一是实际反应速率比预期反应速率明显加快；其二是反应物手性碳原子在反应前后构型保持不变，既不发生构型反转也不发生外消旋化。而这两种情况的发生，常常是因为在离去基团的 β-位（或者更远一些）有一个带有未共用电子对的基团所致，这种反应机制称为**邻基参与机理**，有关邻基参与机理的讨论参见 4.1.3。

8.2 影响脂肪族亲核取代反应活性的因素

8.2.1 烃基结构的影响

不同的烃基结构对 S_N1 反应和 S_N2 反应都会产生影响，但其影响程度不同。

对于 S_N1 反应，决定反应的关键步骤是反应底物离解为碳正离子，因此，反应底物离解的难易以及离解生成的碳正离子稳定与否，就是影响反应速率至关重要的因素。

越是稳定的碳正离子越容易生成，对 S_N1 反应越有利。在 S_N1 反应中某些烃基对反应速率的影响如表 8－1 所示。

表 8－1 在 S_N1 反应中某些烃基对反应速率的影响

$$R—孙 Cl + C_2H_5OH \xrightarrow{S_N1} R—OC_2H_5 + HCl$$

R	K_1 相对	R	K_1 相对
$CH_3CH_2—$	1.2×10^{-4}	$(CH_3)_3C—$	1
$CH_2=CH—CH_2—$	0.04	$(C_6H_5)_2CH—$	300
$C_6H_5CH_2—$	0.08	$(C_6H_5)_3C—$	3×10^6
$C_6H_5CH(CH_3)—$	1	$CH_3CH_2O—CH_2—$	$>10^9$

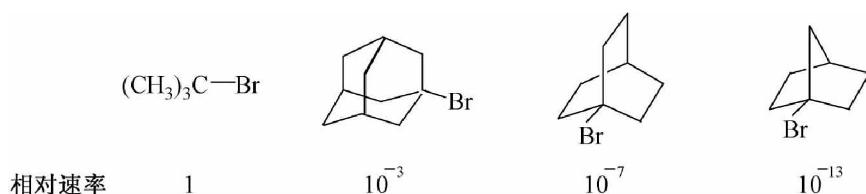
烷基正离子稳定性虽然与电子效应和空间效应有关，但电子效应是影响 S_N1 反应的主要因素，即中心碳原子连接的甲基越多越稳定。

当中心碳原子与苯基或乙烯基直接相连时，生成的碳正离子因正电荷得到分散而稳定，从而有利于 S_N1 反应的进行，其反应速率随所连苯基或乙烯基的增多而迅速加快。

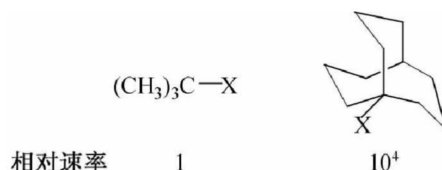
当中心碳原子与具有未共用电子对的杂原子 O、N、S 相连时，也将有利于 S_N1 反应的进行，且反应速率颇大，其原因在于氧上的未共用电子对所在的轨道与碳正离子空的 p 轨道从侧面相互重叠形成离域轨道，使正电荷得到分散而稳定。在这里虽然也存在烷氧基的吸电子诱导效应，但其影响较小，共轭效应产生的影响是主要因素。然而，当杂原子与中心碳原子之间被亚甲基隔开时，共轭效应已不复存在，烷氧基的吸电子诱导效应则成为影响的主要因素，从而使反应速率减慢。

对于桥环化合物，当离去基团与桥头碳原子直接相连时，因其“笼状”结构阻碍了亲核试剂从背后进攻中心碳原子，故反应只能按 S_N1 进行。然而，桥环体系的刚性牵制作用又难以使桥

头碳原子伸展为平面构型，致使其离解成碳正离子的速率减慢。例如：下列化合物的溶剂解反应(于 25℃、80%水-乙醇溶液中)，其反应速率随环的刚性增强而减慢。



反之，若桥环化合物的刚性较弱，环易于形变，桥头碳原子则容易伸展成平面构型生成碳正离子，其反应速率加快，例如



烃基对 S_N2 反应的影响依然是电子效应和空间效应。虽然中心碳原子上连有的烷基增多会使中心碳原子的正电荷减少，从而不利于亲核试剂的进攻，但在 S_N2 反应的过渡状态中电荷的变化并不是很大，因而，电子效应并不是影响反应速率的主要因素。

从空间效应来看，在 S_N2 反应中，过渡状态中出现形式上的五价碳原子，围绕中心碳原子有五个基团，致使过渡状态拥挤程度增加，达到过渡状态的速率减慢，S_N2 反应的速率亦减慢，而且这种影响随烃基的增多和增大而加剧。

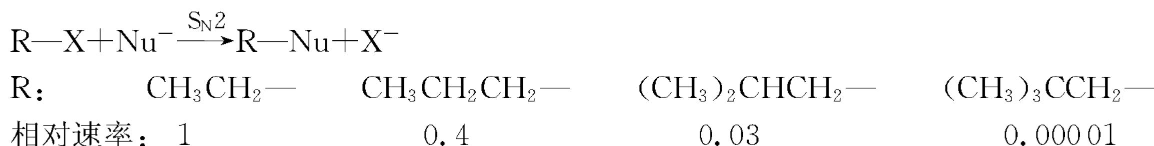


$$R—X+Nu^- \xrightarrow{S_N2} R—Nu+X^-$$

R	CH_3—	CH_3CH_2—	$(CH_3)_2CH$—	$(CH_3)_3C$—
相对速率	30	1	0.03	～0

注：α-碳上支链不同对反应速率的影响。

β-碳原子上的烃基增多，对反应速率的影响更为明显。



$$R—X+Nu^- \xrightarrow{S_N2} R—Nu+X^-$$

R：	CH_3CH_2—	$CH_3CH_2CH_2$—	$(CH_3)_2CHCH_2$—	$(CH_3)_3CCH_2$—
相对速率：	1	0.4	0.03	0.000 01

注：β-碳上支链不同对反应速率的影响。

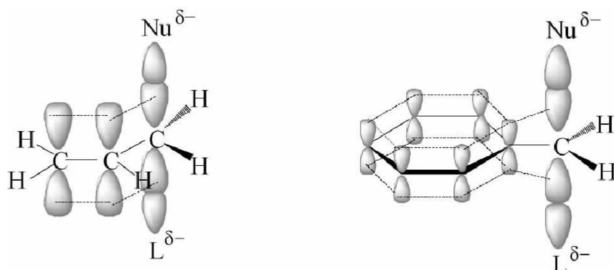
如上文所示，与异丁基卤相比新戊基卤的反应速率下降得如此之多，其原因在于亲核试剂进攻异丁基卤时，生成的过渡状态虽然拥挤，但因 $C_\alpha—C_\beta$ 键的相对旋转而采取一种空间位阻较小的有利构象，故反应速率较快。而在新戊基卤中，无论 $C_\alpha—C_\beta$ 键怎样相对旋转，都找不到一种空间位阻较小的有利构象，故反应速率较慢。



尽管电子效应对 S_N2 反应的影响不大，但在某些情况下其影响却颇为明显，如下表所示。

	$CH_3CH_2—Cl$	$CH_3CH_2CH_2—Cl$	$CH_2=CHCH_2—Cl$	$C_6H_5CH_2—Cl$	$CH_3C(=O)CH_2—Cl$
$k_{2相对}$	1	0.4	40	120	13 200

由此可见，当 α-碳原子上连有乙烯基、苯基、酰基时，S_N2 反应速率明显加快。其原因就在于这些基团的 π 轨道可与过渡状态中心碳原子的 p 轨道从侧面重叠构成离域体系，从而有利于过渡状态的形成。



实际上，苄基型和烯丙型化合物无论对 S_N1 反应，还是对 S_N2 反应都是有利的，反应视具体情况而定，一般说来，更容易进行 S_N1 反应，但较强的亲核试剂更有利于 S_N2 反应。比较特殊的是 α-卤代酮只有利于 S_N2 反应。

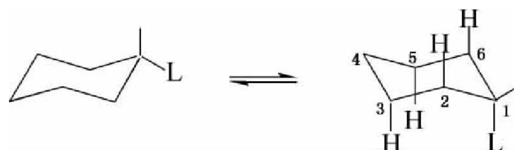
在环烷衍生物的亲核取代反应中，构象对反应活性的影响是至关重要的。下表是环烷醇的对甲苯磺酸酯在 60℃醋酸解的相对速率常数。

n：	3	5	6	7
$k_{相对}$：	1	7×10^5	4.4×10^4	1.3×10^6

注：$C_nH_{2n-1}OTs$ 在 60℃的醋酸解相对速率常数。

由前文的数据可以看出：对甲苯磺酸环己酯的反应活性比低级同系物——对甲苯磺酸环戊酯和高级同系物——对甲苯磺酸环庚酯的速率常数都低，其原因与取代基的构象密切相关。

环己烷衍生物通常以下面两种构象存在：



在 S_N2 反应中，反应是按离去基团 L 处于 a 键构象进行的。然而，在上述平衡中，L 处于 e 键的构象是比较稳定的，因而在平衡体系中 L 处于 a 键的构象的相对含量要少。另一方面，离去基团、亲核试剂、a 键 H 原子三者之间的 1，3-相互作用也不利于反应按 a 键构象进行。构象平衡和 1，3-相互作用两方面原因致使环己烷衍生物在 S_N2 反应中的反应速率较慢。

反应按 S_N1 机理进行，中心碳原子转变成碳正离子，将引起 C(2)和 C(6)上 e 键 H 原子之间的相互作用，致使活化能有所增加，因而反应速率略有减慢。

环戊烷衍生物因所有的价键都是重叠的，从而产生一定的扭转张力。但在亲核取代反应中，无论按 S_N1 机理形成环戊基正离子，还是按 S_N2 机理形成的过渡状态，都会使扭转张力有所减弱。



从构象因素考虑，在 S_N1 反应中，环戊烷和环己烷衍生物之间的差别并不很大，然而在 S_N2反应中的差别却较大。实验结果表明：在醋酸解(S_N1)反应中二者的速率比约为 16，但在丙酮中进行的卤离子交换(S_N2)的反应速率比提高到大约 160。

各种基团发生 S_N1 反应的活性大小次序为：$Ar_3CX>Ar_2CHX>ROCH_2X(RSCH_2X$、$R_2NCH_2X)>R_3CX>ArCH_2X>$ $C{=}C{-}CH_2X$ $>R_2CHX>RCH_2X(R_3CCH_2X)>RCHDX>RCHDCH_2X>Z\text{-}CH_2X>Z\text{-}CH_2CH_2X>$ $C{=}C{-}X$ $>ArX>$ X。

发生 S_N2 反应的活性大小次序为：$Ar_3CX>Ar_2CHX>Z\text{-}CH_2X>$ $C{=}C{-}CH_2X$ $>RCH_2X(RCHDX$、$RCHDCH_2X)>R_2CHX>RCH_2X>R_3CX>Z\text{-}CH_2CH_2X>R_3CCH_2X>$ $C{=}C{-}X$ $>ArX>$ X。

注：Z＝RCO^-、HCO^-、$ROCO^-$、NH_2CO^-、NC^-或类似基团。

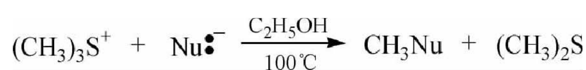
8.2.2　亲核试剂的影响

在亲核取代反应中常见的亲核试剂通常是负离子或具有未共用电子对的中性分子，有卤素(Cl^-、Br^-、I^-)；含氧基团(H_2O，OH^-，HOOH，HOO^-，ROH，RO^-，RCOOH，$RCOO^-$)；含硫基团(H_2S，HS^-，RSH，RS^-，R—S—R′，H_2N—C(S)—NH_2)；含氮基团(NH_3，RNH_2，R_2NH，R_3N，H_2N—NH_2，N_3^-)；含碳基团(R_3C^-，R—C≡C^-，N≡C^-)及由活泼亚甲基化合物形成的碳负离子[$CH_3CO\bar{C}HCOOC_2H_5$、$\bar{C}H(COOC_2H_5)_2$]；含磷基团[R_3P，$(RO)_3P$]。亲核试剂对亲核取代反应的影响是多方面的，如反应速率、反应机理等。

(1) 对反应速率的影响

对于 S_N1 反应，亲核试剂并不参与决定反应速率的关键步骤，因此，亲核试剂的亲核能力强弱对反应速率的影响不大。对于 S_N2 反应，由于亲核试剂参与了决定反应速率的关键步骤——过渡状态的形成，因此，亲核试剂的亲核能力强弱对反应速率将会产生明显的影响。

一般说来，对于给定的反应底物，亲核试剂的亲核能力越强，反应按 S_N2 机理形成过渡状态所需的活化能越低，S_N2 反应就越快。如



其实验结果如图 8－1 所示。

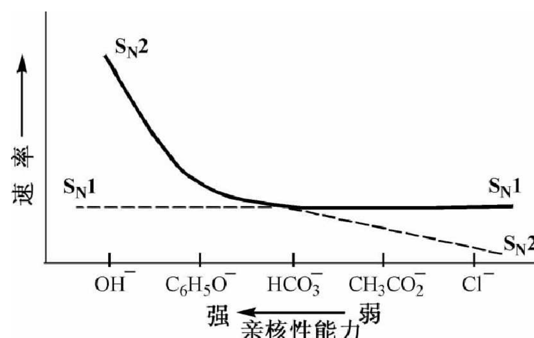


图 8－1　不同亲核试剂对 $(CH_3)_3S^+$ 取代反应速率的影响

从图 8－1 可以看出：当反应按 S_N1 机理进行时，亲核试剂对反应速率并无影响；然而，当反应按 S_N2 机理进行时，亲核试剂的亲核能力强弱对反应速率的影响十分明显，即从 OH^- 到 HCO_3^- 反应速率递减，亲核能力强的 S_N2 反应速率快，亲核试剂的亲核能力下降到一定程度时，反应就转变为具有恒定速率的 S_N1 反应。

至于亲核试剂的亲核能力强弱通常取决于试剂的碱性、极化性、α-效应和体积效应。

1）碱性　在亲核取代反应中，所有的亲核试剂几乎都可以看成是碱。从广义上讲，碱是电子对的供给体，而反应底物则是电子对的接受体。亲核取代反应与酸碱中和反应既有相似之处，也有区别。在酸碱中和反应中，碱起与质子结合的作用：

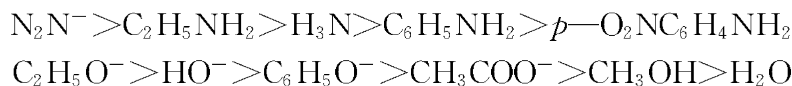


式中，B^- 为碱；H_3O^+ 为酸；k 为热力学的平衡常数，是酸-碱反应中 B^- 碱性的量度。

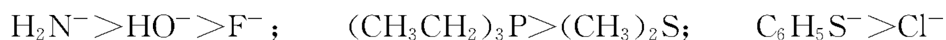
而在亲核取代反应 $Nu^- + R—L \overset{k}{\rightleftharpoons} Nu—R + L^-$ 中，Nu^- 相当于碱；R—L 相当于酸；k 是动力学速率常数，可以把它看成是 Nu^- 亲核性的量度。

这两个反应的区别在于在亲核取代反应中，亲核试剂不是与质子结合，而是与带有正电荷的中心碳原子结合。由于碱性强度取决于试剂与质子结合的倾向，而亲核性大小取决于试剂与碳原子结合的倾向，因此试剂的亲核性大小与碱性强度有着密切的联系。我们可以利用碱性强度的数据来预计亲核试剂的亲核能力强弱。但碱性和亲核能力并不是一回事。

人们在总结了大量实验事实的基础上发现：当亲核试剂的进攻原子相同时（如同是含氧或含氮亲核试剂），其碱性强弱与亲核能力是一致的。



周期表中同周期元素形成的同类型亲核试剂，从左到右其碱性与亲核能力也是一致的。

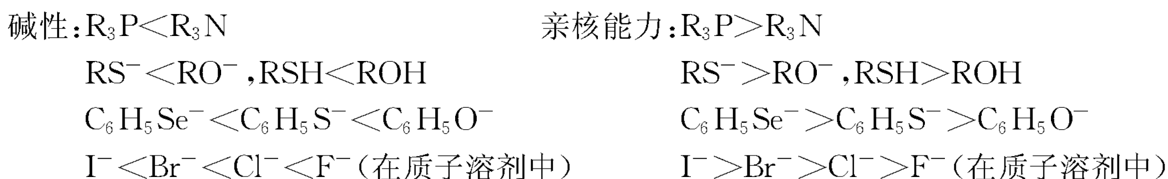


然而，当改变亲核试剂的进攻原子时，亲核能力与碱性的相互关系在许多情况下是不一致的。例如：



所以出现这种情况，与可极化度（电子云发生形变的能力）有着密切的关系，而与碱性无关。我们知道质子与试剂（碱）作用几乎没有电子的转移，其反应速率非常快，过渡状态形成得比较早；而同样的试剂与碳原子反应，使电子从亲核试剂完全转移到碳原子上，其反应速率则要慢得多，即形成过渡状态比较晚，因此亲核试剂的给电子能力（即极化度）是十分重要的，容易极化的亲核试剂，其亲核能力较强。

对于周期表中的同族元素而言，随着进攻原子的原子序数增大，亲核能力明显增强，如：



在这里试剂的碱性与亲核能力也是不一致的，其原因除溶剂化效应的影响外，很重要的一点是随着原子序数的增加，其原子半径增大，原子核对外层电子的束缚力减小，因此外层电子易于变形（即可极化度大）而伸向中心碳原子，从而降低了形成过渡状态所需的活化能，显示出较强的亲核能力。

由此可见，单纯用碱性来衡量亲核试剂的亲核能力是缺乏普遍意义的。对于亲核能力，

C. G. Swain 和 C. B. Scott 提出了取代速率与亲核能力之间的经验方程——**Swain-Scott 方程**：

$$\lg(k/k_0)=sn$$

式中，s 是底物常数，它表征底物对亲核试剂作用的灵敏度；n 是表征亲核试剂特性的亲核能力常数；k 是任何一个其他亲核试剂（亲核能力为 n，灵敏度为 s）进行相应反应的速率常数；k_0 是溴甲烷于 25℃在水中的反应速率常数，这里溴甲烷的 s 值指定为 1。

对于一个给定的亲核试剂 Y，n 定义为：分别在 25℃测量 Y 与 CH_3Br 反应的速率常数和 CH_3Br 与 H_2O 反应速率常数，二者比的对数值，即：

$$n_{CH_3Br}=\lg\frac{k_{CH_3Br+Y}}{k_{CH_3Br+H_2O}}$$

这里规定 $n_{H_2O}=0$，显然 $n>0$，表明亲核试剂 Y 的亲核能力比 H_2O 强。表 8-2 中列举了几个常见亲核试剂的 n 值。

表 8-2　某些常见亲核试剂的 n_{CH_3Br} 值

亲核试剂	n_{CH_3Br}	亲核试剂	n_{CH_3Br}
SH^-	5.1	Br^-	3.89
CN^-	5.1	PhO^-	3.5
I^-	5.0	AcO^-	2.7
$PhNH_2$	4.5	Cl^-	3.04
OH^-	4.2	NO_3^-	1.0
N_3^-	4.0	H_2O	0.0
吡啶（N）	3.6		

s 值可通过测量 RX 与已知 n 值的亲核试剂的一系列 S_N2 反应速率，然后以测得的各个反应的 $\lg(k/k_0)$ 为纵坐标，以相应的 n 值为横坐标作图，得出的斜率即为 s 值。如果一个反应物的 $s>1$，表明这个反应物对进攻基团亲核能力的依赖性高于溴甲烷。表 8-3 列举了某些反应底物的 s 值。

表 8-3　某些反应底物的 s 值

反应底物	s	
1. CH_3CH_2OTs	0.66	反应中心是 sp^3 杂化碳原子
2. $PhCH_2Cl$	0.87	
3. H_2C——CH—CH_2Cl（O 桥连）	0.93	
4. H_2C——CH—CH_2OH（O 桥连）	1.00	
5. $ClCH_2CH_2\overset{+}{S}$（CH_2—CH_2 环）	0.95	
6. CH_3Br	1.00	
7. 环状内酯（O，=O）	0.77	反应中心是 sp^2 杂化碳原子
8. PhCOCl	1.43	
9. $PhSO_2Cl$	1.45	反应中心是硫原子

由表 8-3 可见，只有饱和碳原子上的亲核取代反应（反应底物 1～6）才很好地遵从 Swain-Scott 方程。

现在倾向于用 CH_3I 作标准底物、CH_3OH 作标准溶剂的标准体系，以同样的方式为 n 值作定义。

$$n_{CH_3I}=\lg\frac{k_{CH_3I+Y}}{k_{CH_3I+CH_3OH}}$$

这个 n 值与 Swain-Scott 的 n 值间具有线性关系。表 8-4 列举了一些常见亲核试剂以 CH_3I 和 CH_3OH 为标准体系的 n_{CH_3I} 值[1]

表 8-4　某些常见亲核试剂的 n_{CH_3I} 值

亲核试剂	n_{CH_3I}	亲核试剂	n_{CH_3I}	亲核试剂	n_{CH_3I}
CH_3OH	0.0	PhO^-	5.8	$(CH_3CH_2)_3As$	7.1
NO_3^-	1.5	Br^-	5.8	I^-	7.4
F^-	2.7	CH_3O^-	6.3	HOO^-	7.8
AcO^-	4.3	OH^-	6.5	$(CH_3CH_2)_3P$	8.7
Cl^-	4.4	NH_2OH	6.6	PhS^-	9.9
$(CH_3)_2S$	5.3	NH_2NH_2	6.6	$PhSe^-$	10.7
NH_3	5.5	$(CH_3CH_2)_3N$	6.7	Ph_3Sn^-	11.5
N_3^-	5.8	CN^-	6.7		

2）α-效应　如果亲核试剂在亲核原子相邻的原子上有未共用电子对时，使得亲核原子的亲核能力明显增强，这种影响称为 **α-效应**。例如：HOO^- 的亲核能力＞HO^-（$n_{CH_3I}=7.8/6.5$）。这种效应同样出现在中性亲核试剂中，如 NH_2NH_2 和 NH_2OH 虽然都是较弱的 J. N. Brönsted 碱，但两者的亲核能力都比 NH_3 强。

对于 α-效应曾有各种解释，一种观点认为：未共用电子对之间的排斥作用使亲核体的基态变得不稳定，而这种排斥作用在达到过渡状态时被削弱了。另一种观点认为：从杂原子处释放电子的作用使过渡状态变得稳定了。按照这种推理，键的形成过程与双电子转移过程是属于同一种类型的：



$$Y^- \rightarrow Y^+ + 2e$$

在邻位杂原子上的未共用电子对应为这个过程提供稳定化作用：



$$\ddot{X}-Y^- \longrightarrow \ddot{X}-Y^+ + 2e \qquad \ddot{X}-Y^+ \longleftrightarrow {}^+X=Y$$

对于结构不同的亲核体，其 α-效应可以有不同的来源，很可能是电子对的排斥作用和过渡状态的稳定化作用同时对整个效应作出贡献。

具有 α-效应的亲核试剂对羰基碳、不饱和碳及碳正离子的取代，能显著地增强亲核能力，而对饱和碳上的取代影响则较小，以至没有影响。

3）体积效应　亲核试剂分子体积的大小也是决定亲核能力的一个因素。例如：吡啶和烷基吡啶与碘代烷进行亲核取代反应时，其反应的相对速率如表 8-5 所示。

$$\text{(R-pyridine)} + R'\text{—}I \longrightarrow \text{(R-pyridinium)N—}R' + I^-$$

表 8－5　烷基吡啶与碘代烷的相对取代速率

（只限于同系列中的相对速率）

(吡啶环上) R—	CH_3—I	CH_3CH_2—I	$(CH_3)_2CH$—I
H	1.0	1.0	1.0
α-甲基	0.47	0.23	0.054
α-乙基	0.22	0.11	—
α-异丙基	0.072	0.030	—
α-叔丁基	0.0002	—	—
γ-甲基	2.1	2.2	1.8
γ-乙基	2.2	2.2	1.9
γ-异丙基	2.4	2.2	1.8

由表 8－5 数据可见：α-烷基吡啶作为亲核试剂其相对反应速率要比吡啶小，且烷基体积越大，相对反应速率越小。这是由于 α-位上的烷基处于亲核中心氮原子的邻位，导致其空间位阻增大，在进行 S_N2 反应时，不利于 α-烷基吡啶向离去基团 I^- 的背面进攻中心碳原子，致使其不能有效地向中心碳原子提供电子，因而反应速率减慢。显然，这种影响随 α-位上烷基体积的增大而加剧，反应速率变慢，即亲核试剂的体积越大，亲核能力越弱。

$$\text{吡啶} > \text{2-}CH_3\text{-吡啶} > \text{2-}CH_2CH_3\text{-吡啶} > \text{2-}CH(CH_3)_2\text{-吡啶}$$

至于 γ-烷基吡啶，由于烷基离亲核中心氮原子较远，其空间效应对于氮原子进攻中心碳原子影响不大，反应速率反而增大应归咎于电子效应——烷基的供电子性增大了它们的亲核能力。

当亲核试剂的体积很大时，在某些情况下甚至不能作为亲核试剂，如 $(CH_3)_3CO^-$ 的碱性与 $C_2H_5O^-$ 相近，但因空间位阻太大，在 S_N2 反应中前者几乎不能进行亲核取代反应。

（2）对反应机理的影响

至于不同结构的卤代烷究竟按哪种机理进行反应，除与底物结构有关外，还与亲核试剂的亲核能力强弱有关，如：新戊基溴在相同条件下分别与亲核能力不同的 $C_2H_5O^-$ 和 C_2H_5OH 进行反应时，得到不同的主要产物。

$$(CH_3)_3C\text{—}CH_2Br \xrightarrow[S_N2]{C_2H_5O^-} (CH_3)_3C\text{—}CH_2\text{—}OC_2H_5$$

$$(CH_3)_3C\text{—}CH_2Br \xrightarrow[S_N1]{C_2H_5OH} CH_3\text{—}\underset{OC_2H_5}{\overset{CH_3}{C}}\text{—}CH_2CH_3 + CH_3\text{—}\overset{CH_3}{C}\text{=}CHCH_3$$

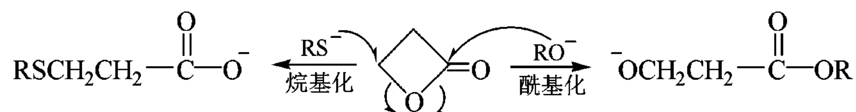
新戊基溴与亲核能力强的 $C_2H_5O^-$ 反应是按 S_N2 机理进行的，$C_2H_5O^-$ 取代了新戊基溴

分子中的溴原子，生成取代产物乙基新戊基醚。

而新戊基溴与亲核能力弱的 C_2H_5OH 进行反应时，则是按 S_N1 机理进行，生成取代和消除两种产物。

(3) 对选择反应底物反应中心的影响

当反应底物分子中有两个或两个以上反应中心时，反应的主要产物取决于亲核试剂和反应底物中心碳原子的性质，如酯的水解、醇解和氨解等都是亲核试剂进攻酰基碳原子发生酰基化反应。而内酯、强酸酯与亲核能力强的试剂作用时，则发生烷基化反应。例如：β-丙内酯在与 RO^- 作用时，RO^- 进攻酰基碳原子，生成酰基化产物；但与 RS^- 作用时，RS^- 进攻烷基碳原子，生成烷基化产物。



8.2.3 离去基团的影响

亲核取代反应无论按哪一种机理进行，其**离去基团**总是带着一对电子离开中心碳原子，因此离去基团性质的改变对 S_N1 和 S_N2 反应产生的影响应该是相似的。

(1)常见的离去基团及相对活性

常见的离去基团如表 8-6 所示。由表可见，离去基团就其离去形式而言，可以是负离子，也可以是中性分子；从基团的结构看，键的断裂包括 C—X、C—O、C—N、C—S 键等。

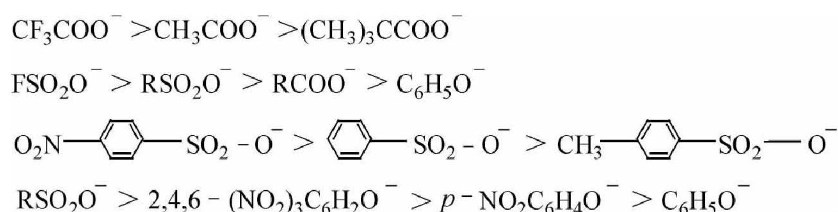
表 8-6 常见的离去基团

离去基团	反应物
F^-	RF(氟代烷)
Cl^-	RCl(氯代烷)
Br^-	RBr(溴代烷)
I^-	RI(碘代烷)
H_2O	$R\overset{+}{O}H_2$(醇的共轭酸)
ROH	$R_2\overset{+}{O}H$(醚的共轭酸)
$R'COO^-$	RCOOR′(酯)
R′COOH	$R\underset{H}{\overset{+}{O}}COR'$(酯的共轭酸)
$^-OSO_3H$	$ROSO_3H$(硫酸氢酯)
$^-OSO_2R'$	$ROSO_2R'$(磺酸酯)
$^-OSO_3R'$	$ROSO_3R'$(硫酸酯)
^-OSOCl	ROSOCl(氯代亚硫酸酯)
$^-OPCl_2$	$ROPCl_2$(二氯亚磷酸酯)
$(CH_3)_3N$	$R\overset{+}{N}(CH_3)_3$(三甲铵离子)
N≡N	$R\overset{+}{N}_2$(重氮离子)
R'_2S	$R\overset{+}{S}R'_2$(三烷基锍离子)

离去基团的活性与其结构有关。一般说来，弱的 Lewis 碱通常都是较易离去的基团[2]。较易离去的基团有：p-$CH_3C_6H_4SO_3$、I^-、Br^-、H_2O、$(CH_3)_2S$、Cl^-、CF_3COO^-、$H_2PO_4^-$、CH_3COO^-；中等程度的离去基团有：CN^-、NH_3、$C_6H_5O^-$、RNH_2R_3N、$C_2H_5S^-$；较难离去的基团有：HO^-、CH_3O^-；很难离去的基团有：NH_2^-、CH_3^-。

共轭酸的 pK_a值<5 的基团都是比较容易离去的基团，而那些强碱性基团都是难以离去的基团。

离去基团的离去能力在很多情况下是与亲核试剂的亲核能力相反的，例如在质子性溶剂中，下列基团的离去能力顺序是：



但从基团的可极化性考虑，可极化性越大，它们在反应过程中，价电子云越容易发生形变而离去，即 C—L 键断裂时的过渡状态变得更稳定，其离去能力越强。在这种情况下，离去基团的离去能力与亲核试剂的亲核能力又是一致的，如



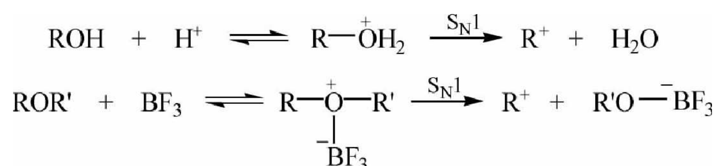
$$I^- > Br^- > Cl^- > F^-; \quad RS^- > RO^-$$

迄今，还没有一个可以根据单一参数就能确定基团离去能力的方法，通常都是将一些常见的离去基团的相对速率概括起来进行比较，得到一个近似的活性顺序(在质子型极性溶剂中)：



$RN_2^+ > ROSO_2C_4H_9 > ROSO_2CF_3 > ROSO_2F > ROTs$(包括 $ROSO_2OH$、$ROSO_2OR$、$ROSO_2R$ 等)$> RI > RBr > RCl > RONO_2$(包括 $ROPO_3H_2$、$ROBO_2H_2$ 等酯类)$> R\overset{+}{S}R'_2 > RF > R\overset{+}{N}H_3 > ROAr$(Ar 中有 $-NO_2$ 取代基时离去能力增强)$> ROH > ROR > RH > RNH_2 > RAr > RR$。

上述排序只是一个近似顺序，并非在所有反应中都一成不变；另外，也不能仅靠简单地比较它们共轭酸的 pK_a值就来预测离去基团的反应活性，还要考虑溶剂、亲核试剂及离去基团所连的烃基等因素的影响。但上述顺序在指导实际工作中却有重要的参考价值。例如：对于醇、醚等的取代反应，由于—OH、—OR 的离去能力较差，因此这类反应通常都要用质子酸或 Lewis 酸催化，使其以 H_2O、ROH 等的形式离去。



使—OH 转变成好的离去基团的另一个方法是将其转化成各种磺酸酯，这些基团不仅离去能力比一般的卤素强，而且可以使醇在转化时得到构型保持的产物。

近些年来，还研发出许多更好的离去基团，如：$ROClO_3$(高氯酸烷酯)、$ROSO_2F$(氟磺酸烷酯)、$ROSO_2CF_3$(三氟甲基磺酸酯，简称“三氟酯”)、$ROSO_2C_4F_9$(九氟丁基磺酸酯，简称“九氟酯”)、$ROSO_2CH_2CF_3$(2,2,2-三氟乙基磺酸酯)等，它们甚至可以作为强的烷基化试剂使用。例如 $ROSO_2CH_2CF_3$ 的反应活性要比 $ROSO_2CF_3$ 差 400 倍，但仍是对甲苯磺酸酯的 100

倍[3]，它们大多按 S_N1 机理进行。

离去基团的离去能力虽然对极限的 S_N1、S_N2 反应都适用，但对 S_N1 反应的影响更大。这是因为 S_N1 反应要求在决定反应速率的关键步骤中，在没有亲核试剂协助的情况下，首先发生 C—L 键的离解形成碳正离子。

对 S_N1 反应来说，往往并不需要用很强的亲核试剂，而需要有一个很好的离去基团。

(2) 影响离去基团活性的因素

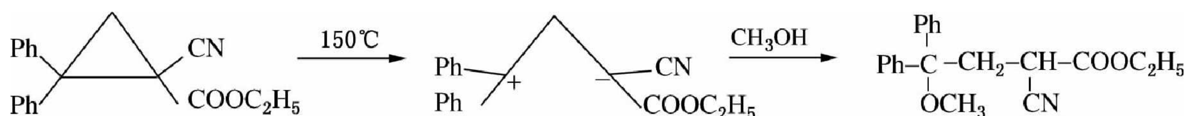
1) 烃基结构的影响　烃基结构的不同对亲核取代反应中离去基团的影响是十分重要的。如：下列反应　$Z—CH_2—Cl+I^- \longrightarrow Z—CH_2—I+Cl^-$

Z：$CH_3CH_2CH_2$—、$C_2H_5OC(O)$—、N≡C—、PhC(O)—、$CH_3C(O)$—

$k_{相对}$：　1.0　　1.7×10^3　　3×10^3　3.2×10^4　3.5×10^4

可见，当 α-碳上连有羰基时，其 S_N2 反应明显加速，其原因除电子效应外，还在于羰基取代基的空间位阻比亚甲基小，而有利于亲核试剂的进攻。

另外，若存在环张力，也可提高离去基团的离去能力，例如：醚类化合物通常是不容易断键的，质子化的醚也只能在剧烈的条件下才能断键。然而，环氧乙烷很容易断键，质子化以后就更容易了。氮丙啶、硫丙啶等也是如此。例如：2，2-二苯基-1-氰基-环丙烷羧酸乙酯在 150℃用甲醇处理，能生成 4，4-二苯基-2-氰基-4-甲氧基丁酸乙酯[4]。



2) 亲核试剂的影响　离去基团的离去能力还与所用的亲核试剂有关。例如：在乙醇中分别用对甲硫基负离子及乙氧基负离子作为亲核试剂(前者是比后者亲核能力更强的亲核试剂)，其反应数据如表 8－7 所示[5,6]。

表 8－7

序号	离去基团 X	反　应	温度/℃	k_X/k_{Br}
1	—I	n-C_3H_7X+ CH_3—⟨苯环⟩—S^-	25	3.5
2	—I	$C_2H_5X+C_2H_5O^-$	25	1.9
3	—Br —Cl	n-C_3H_7X+ CH_3—⟨苯环⟩—S^-	25	1.0 0.0074
4	—Cl	$C_2H_5X+C_2H_5O^-$	40	0.0025
5	$—OSO_2$—⟨苯环⟩—CH_3	n-C_3H_7X+ CH_3—⟨苯环⟩—S^-	25	0.44
6	$—OSO_2$—⟨苯环⟩—CH_3	$C_2H_5X+C_2H_5O^-$	25	3.6

可见，当用对甲苯硫基负离子作亲核试剂时，对甲苯磺酸酯(—OTs 为离去基团)的反应活性介于溴化物和氯化物之间，但低于碘化物(表中 1，3，5)。而在同样溶剂中，用乙氧基负离

子作亲核试剂，对甲苯磺酸酯却变得比碘化物还活泼（表中 2，4，6）。对于这种现象 H. M. Hoffmann 给予的解释是：对甲苯磺酸酯对卤化物的反应活性与过渡状态中 C—X 键的断裂程度有关[4]。

按照 **Hammond 假设**，在 S_N1 反应中，较稳定的离子引起较快的反应，其过渡状态出现较早，电荷分散程度小（图 8－2 中能量曲线 a）；较高能量的离子引起较慢的反应，其过渡状态出现较晚，电荷分散程度大（图 8－2 中能量曲线 b）。在 S_N2 反应中，较强的亲核试剂引起较快的反应，其过渡状态出现较早，电荷分散程度小（图 8－3 中能量曲线 a）；较弱的亲核试剂引起较慢的反应，其过渡状态出现较晚，电荷分散程度大（图 8－3 中能量曲线 b）。

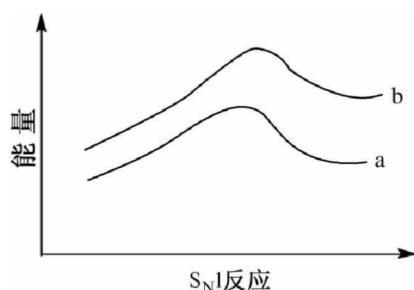


图 8－2　形成的离子的稳定性与 S_N1 反应进程的关系

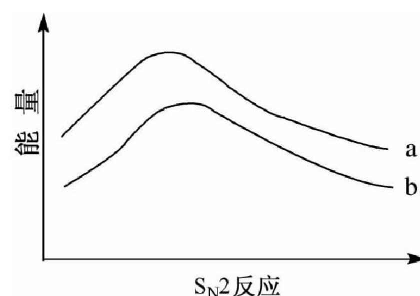
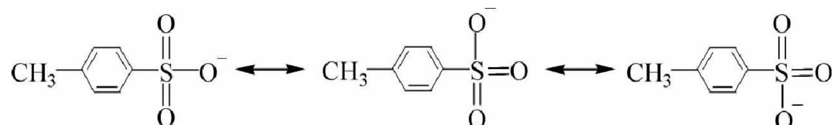


图 8－3　亲核试剂的亲核能力与 S_N2 反应进程的关系

当进攻试剂是较强的亲核试剂对甲苯硫酚盐时，在反应进程中过渡状态出现较早（即在大量断键之前就已达到过渡状态），因此对甲苯磺酸酯的正常行为与卤代物相似。但当选用亲核能力差得多的亲核试剂乙氧基负离子时，在过渡状态中离去基团已经具有明显的负电荷，由于对甲苯磺酸根负离子可能因共振而使电荷得到分散，所以降低了进攻基团与离去基团间的静电排斥作用，从而成为比碘化物更活泼的离去基团。



8.2.4　溶剂的影响

大多数化学反应都是在溶液中进行的，人们在很早以前就知道溶剂对化学反应有着重要的影响。然而，要在理论上明确溶剂对反应的影响却是不容易的。

反应物和它的过渡状态结构不同，其溶剂化程度也有所不同。

（1）溶剂对 S_N反应速率的影响

Kosower 将过渡状态大致分为三类：偶极过渡态、同极过渡态和自由基过渡态。其中偶极过渡态通常要比起始反应物的电荷分离程度大，其溶剂化的差别也大，故对反应速率的影响亦较为明显。亲核取代反应的过渡态即属于偶极过渡态类型。

当溶剂化对过渡状态有利时，反应的活化自由焓减小，反应速率有所增大。

当反应在只与反应物溶剂化的溶剂中进行时，其活化自由焓增大，因而反应速率减慢。

Hughes 及 Ingold 从反应物体系（极性分子或离子）和溶剂在起始状态和过渡状态的静电关系，研究了溶剂对亲核取代反应的影响，提出了溶剂化的定性规律——**Hughes-Ingold** 规律。溶剂化程度依反应物种的电荷不同而异，即溶剂化随反应物种的电荷增加而增强，随电荷分散而减弱，电荷消失比电荷分散的溶剂化程度更弱。

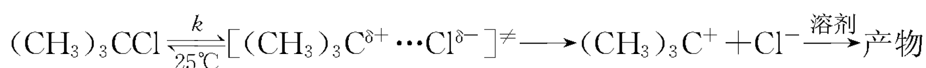
溶剂对不同电荷的反应类型的影响可归纳如下：第一，过渡状态的电荷密度大于起始原料时，溶剂的极性增强，有利于过渡状态的形成，将加快反应速率。第二，过渡状态的电荷密度小于起始原料时，溶剂的极性增强，不利于过渡状态的形成，将减慢反应速率。第三，过渡状态和起始原料的电荷密度相差不大时，溶剂极性的改变对反应速率影响不大，可忽略不计。

在亲核取代反应中，反应底物通常为中性分子或带正电荷的离子，亲核试剂通常为中性分子或带负电荷的离子。按 Hughes-Ingold 规律，改变溶剂的极性，对常见亲核取代反应的影响可以预测，如表 8－8 所示。

表 8－8　溶剂对亲核取代反应影响的理论分析

反应类型编号	电荷分布		过渡状态的电荷变化	溶剂极性增强对反应速率的影响
	起始状态	过渡状态		
		S_N2 反应机理		
1	$Y^- + RX$	$Y^{\delta-} \cdots R \cdots X^{\delta-}$	分散	减慢
2	$Y + RX$	$Y^{\delta+} \cdots R \cdots X^{\delta-}$	增加	明显加快
3	$Y^- + RX^+$	$Y^{\delta-} \cdots R \cdots X^{\delta+}$	减小	明显减慢
4	$Y + RX^+$	$Y^{\delta+} \cdots R \cdots X^{\delta+}$	分散	减慢
		S_N1 反应机理		
1 及 2	RX	$R^{\delta+} \cdots X^{\delta-}$	增加	明显加快
3 及 4	RX^+	$R^{\delta+} \cdots X^{\delta+}$	分散	减慢

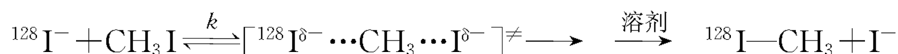
许多实验证明 Hughes-Ingold 规律基本上是正确的，例如：叔丁基氯的溶剂解基本上是随溶剂极性的增强而迅速加快的。



$$(CH_3)_3CCl \underset{25℃}{\overset{k}{\rightleftharpoons}} [(CH_3)_3C^{\delta+} \cdots Cl^{\delta-}]^{\neq} \longrightarrow (CH_3)_3C^+ + Cl^- \xrightarrow{溶剂} 产物$$

溶剂	C_2H_5OH	CH_3OH	$HCOOH$	H_2O
介电常数	24.55	32.70	58.5	78.39
$k_{相对}$	1	9	12 220	33 500

碘甲烷与放射性碘负离子反应系 S_N2 反应 1 号类型的实例，其反应速率随溶剂极性的增强而减慢。



$${}^{128}I^- + CH_3I \overset{k}{\rightleftharpoons} [{}^{128}I^{\delta-} \cdots CH_3 \cdots I^{\delta-}]^{\neq} \longrightarrow \xrightarrow{溶剂} {}^{128}I—CH_3 + I^-$$

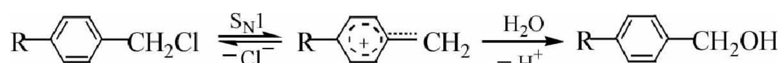
溶剂	CH_3COCH_3	C_2H_5OH	$(CH_2OH)_2$	CH_3OH	H_2O
介电常数	20.70	24.5	31.69	32.70	78.39
$k_{相对}$	13 000	44	17	16	1

但 Hughes-Ingold 规律因假设的前提不够充分而有一定的局限性，主要表现在：其一，Hughes-Ingold 规律在假设中，忽略了活化熵（$\Delta S^{\neq}$）在活化自由焓（$\Delta G^{\neq}$）中的贡献；其二，它只考虑了溶剂分子和溶质间的非专属作用，而忽略了专属作用；其三，忽略了溶剂分子间的自身作用；其四，该规律没有考虑对同极性和自由基过渡态的反应。尽管如此，只要我们充分利

用其合理内容，对实际工作仍具有一定的指导意义。

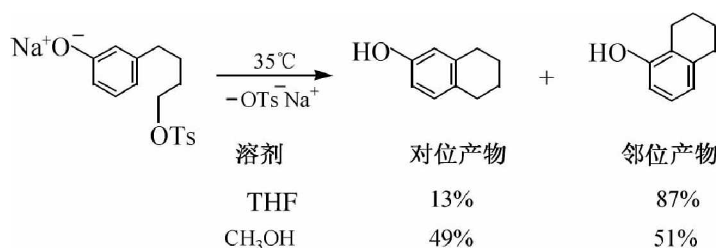
(2) 溶剂对 S_N反应机理及产物比例的影响

亲核取代反应按哪种机理进行也与溶剂有关。例如取代苯氯甲烷在水中的溶剂解，其Hammett反应常数 $\rho=-1.875$，并与取代基常数 σ 呈线性关系。这表明供电子基的存在有利于反应的进行，因为供电子基能使碳正离子稳定，也就是说反应是按 S_N1 机理进行的。



当取代苯氯甲烷在丙酮中与碘负离子反应时，$\rho=+0.785$，与 σ 也呈良好的线性关系，表明吸电子基团的存在有利于反应的进行，因为吸电子基团的存在能使过渡状态得到稳定，即反应是按 S_N2 机理进行的。

溶剂极性的改变不仅会改变反应机理，也会影响反应产物的比例，如对甲苯磺酸间羟基苯丁酯钠盐在进行分子内亲核取代反应时，生成邻/对位烷基化产物的比例随溶剂极性的增强而减小。



溶剂	对位产物	邻位产物
THF	13%	87%
CH_3OH	49%	51%

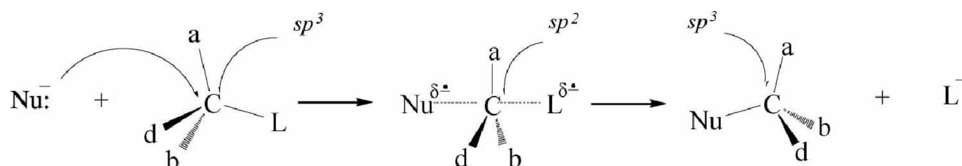
对于这一实验事实，P. G. Duggan 给出的解释是：反应物在邻位的离子对较为稳定，对溶剂极性的敏感性差，而对位的离子对随溶剂极性的增强，离解度增大，故对位产物比例增加。

8.3 亲核取代反应的立体化学

当亲核取代反应发生在手性碳原子上时，产物的构型转变与否是检验反应按何机理进行的一种重要手段。

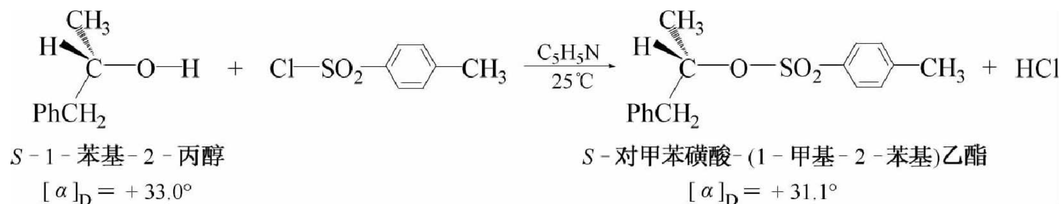
8.3.1 双分子亲核取代反应的立体化学

立体化学研究表明，在典型的 S_N2 反应中，亲核试剂总是从离去基团的背面进攻中心碳原子，从而引起手性碳原子的构型反转(即 **Walden 转化**)。因此，S_N2 反应通常具有高度的立体选择性，构型反转产物占优势。

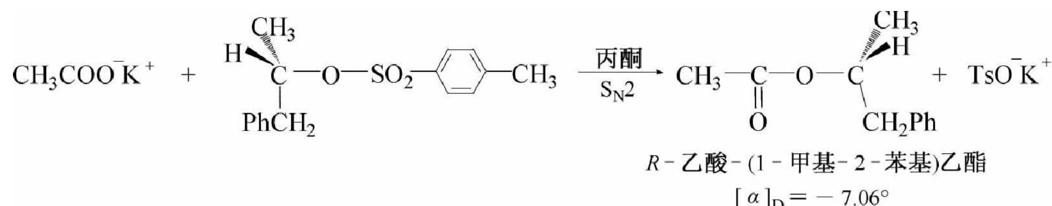


例如：右旋的 1-苯基-2-丙醇转化为对甲苯磺酸酯后再水解，生成左旋的 1-苯基-2-丙醇的亲核取代反应就是一个典型的构型完全转化的 S_N2 反应的实例。

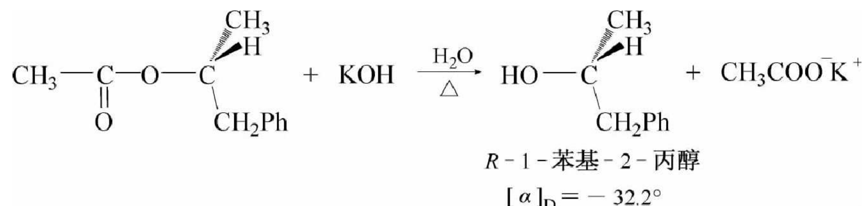
第一步：



第二步：

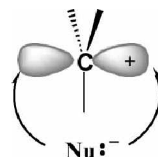


第三步：



从反应式可以看出：在第一步和第三步的反应中是不会发生构型转变的，因为这两步反应均未涉及手性碳原子。只有第二步是乙酸根取代磺酸根，发生了C—O键的断裂，而且是S_N2反应，因此可以认为中心碳原子的构型反转发生在这一步。

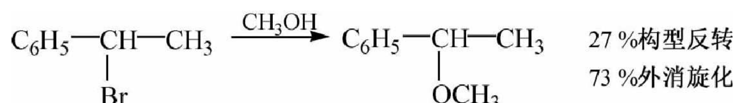
8.3.2　单分子亲核取代反应的立体化学



单分子亲核取代反应的立体化学要比双分子亲核取代反应复杂得多。

从立体化学角度来看，在S_N1反应中，决定反应速率的关键步骤是碳正离子的生成，由于碳正离子采取sp^2平面构型，亲核试剂从两边与中心碳原子键合的概率是均等的，因此，应该得到完全外消旋化产物。

但事实并不如此简单，100%的外消旋化是很少见的。经常是外消旋化伴随着构型反转，且构型反转要多些。例如



产生这种现象与下列因素有关：

1）碳正离子的稳定性　碳正离子越稳定，外消旋化的比例就越大。相反，若碳正离子是不稳定的，在它还没有完全转变成碳正离子时，就立刻受到亲核试剂的进攻，这时离去基团对亲核试剂从正面进攻中心碳原子产生一定程度的屏蔽效应，导致亲核试剂从离去基团的背后进攻中心碳原子的概率增加，故构型反转的产物比例增多。

2）溶剂　溶剂的影响较为复杂，一般说来，溶剂的亲核能力强，构型反转的比例增加。这

是因为在离去基团尚未完全离开之前，亲核能力强的溶剂就可能作为亲核试剂从离去基团的背后进攻中心碳原子了。

3）亲核试剂的浓度　尽管亲核试剂的浓度与 S_N1 反应的反应速率无关，但对产物的构型却有一定的影响。亲核试剂的浓度增大，离去基团尚未完全离开中心碳原子，由于离去基团的屏蔽效应，亲核试剂从离去基团的背后进攻中心碳原子的概率增大，故构型反转的产物比例增多。相反，亲核试剂的浓度很小时，在亲核试剂进攻中心碳原子之前，离去基团完全脱离中心碳原子，生成平面构型的碳正离子，从而导致外消旋化产物比例增加。

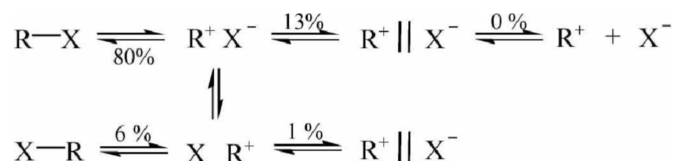
现将一些亲核取代反应的立体化学结果列入表 8－9 中。

表 8－9　某些亲核取代反应的立体化学结果

反应底物	反应条件	产　　物	立体化学结果
伯碳类			
1. $CH_3CH_2CH_2CHDOBs$	乙酸，99℃	$CH_3CH_2CH_2CHDOAc$	96% ±8%构型反转
	甲酸，99℃	$CH_3CH_2CH_2CHDOCHO$	99% ±6%构型反转
2. $(CH_3)_3CCHDOTs$	在 HMPA 中，叠氮化钠，90℃	$(CH_3)_3CCHDN_3$	98% ±2%构型反转
3. $C_6H_5CHDOTs$	乙酸，25℃	$C_6H_5CHDOAc$	82% ±1%构型反转
仲碳类			
4. $CH_3CH\ OTs(CH_2)_5CH_3$	乙酸中加 NaOAc	$CH_3CH\ OAc(CH_2)_5CH_3$	65%构型反转
5. $CH_3CHOBsC_6H_{13}$	75% O　O（环），H_2O，65℃	$CH_3CH(OH)(CH_2)_5CH_3$	77%构型反转
	同上溶剂＋NaN_3	$CH_3CHN_3(CH_2)_5CH_3$	100%构型反转
6. $C_6H_5CHClCH_3$	乙酸加 KOAc	$C_6H_5CHOAcCH_3$	15%构型反转
	丙酮加乙酸四乙胺	$C_6H_5CHOAcCH_3$	65%构型反转
	60%乙醇水溶液	$C_6H_5CH(OH)CH_3$	33%构型反转
叔碳类			
7. $C_2H_5C(OPNB)(Ph)CH_3$	乙酸加 KOAc，23℃	$CH_3CH_2C(OAC)(Ph)CH_3$	5% ±2%构型反转
	甲醇＋NaN_3，65℃	$C_2H_5C(N_3)(Ph)CH_3$	56% ±1%构型反转
	甲醇＋CH_3ONa	$C_2H_5C(OCH_3)(Ph)CH_3$	14%构型反转
	90%丙酮水溶液	$C_2H_5C(OH)(Ph)CH_3$	38%构型反转

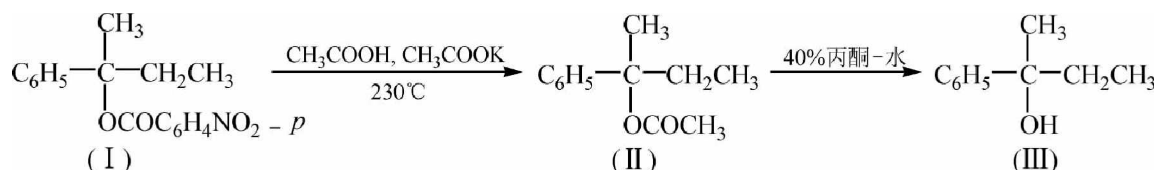
表 8－9 的立体化学结果表明：伯碳类化合物亲核取代产物的构型反转率最高，仲碳类化合物中用强亲核试剂叠氮化钠亲核取代产物的构型反转率也很高，但叔碳类化合物亲核取代

产物的构型反转率不高。这一结果符合碳正离子越稳定,外消旋化比例越大,溶剂化及亲核能力越强,构型反转比例增大的规律。另外,仲碳类化合物中的 α-氯代乙苯的立体选择性最差,其溶剂解反应的立体化学、动力学和同位素效应研究表明它在亲核取代过程中存在下列离子对平衡:



在上述过程中,决定反应速率的关键步骤是溶剂隔离离子对的形成,亲核取代主要在这一阶段进行,约 13%形成了取代产物,其余约有 80%逆转形成原来构型的起始原料,还有 6%～7%形成构型反转的原料。由此可见,α-氯代乙苯的光学活性体在溶液中发生消旋化,实际上在离子化阶段就已经开始了。

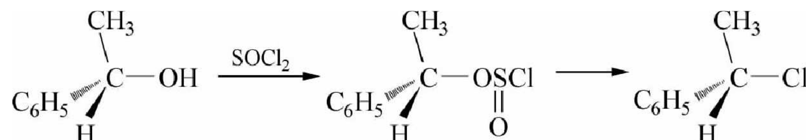
值得注意的是:按 S_N1 机理进行的反应,一般说来是外消旋化伴随构型反转,但在少数情况下,也有外消旋化伴随构型保持的,如



在上述反应中,由对硝基苯甲酸酯(Ⅰ)转化成乙酸酯(Ⅱ),除外消旋化外,尚有 2%～5%发生了构型反转,其原因在于该反应基本上是按典型的 S_N1 机理进行的,这与前面的讨论是一致的。但乙酸酯(Ⅱ)转变成 2-苯基-2-丁醇(Ⅲ)时,只有 62%外消旋化,其余 38%则构型保持。对于这种情况可用乙酸酯分解成离子对,由于溶剂的介入形成了溶剂隔离离子对的概念来解释(参见 4.2.3)。

8.3.3 分子内亲核取代反应的立体化学

从立体化学角度来看,分子内亲核取代反应的立体化学特征是中心碳原子的构型保持不变,即反应物与产物的构型相同[详见 8.1.4]。



8.4 脂肪族亲电取代反应

在脂肪族亲电取代反应中,被取代的基团是那些虽然外层缺少一对电子但又能较为稳定存在的基团。在脂肪族化合物反应体系中,被取代的基团通常是质子,其反应活性取决于它的酸性强弱。饱和烷烃中的质子很不活泼,难以被取代;容易被取代的则是酸性较强位置上的质子,如:羰基 α-位上的质子、炔基上的质子(R—C≡CH);金属有机化合物。还有一类重要的亲电取代反应,称为“负离子断裂”,它包括 C—C 键断裂,脱掉碳正离子;伯胺和仲胺 N—H 键断

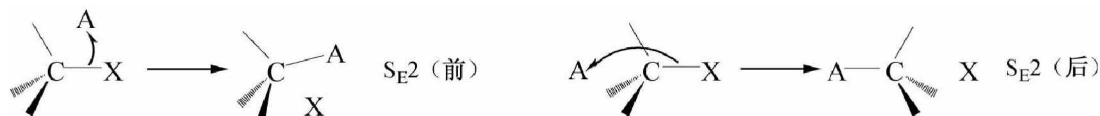
裂，脱掉质子以及叔胺 N—C 键断裂，脱掉碳正离子。

8.4.1 亲电取代反应机理

迄今为止，虽然人们对脂肪族亲电取代反应机理的认识还远不如对亲核取代反应机理和芳香族亲电取代反应机理的了解，但我们至少可以区分开四种可能的反应机理，即 S_E1、S_E2（前）、S_E2（后）和 S_Ei。S_E1 是按单分子机理进行的亲电取代反应，其他三种都是按双分子机理进行的亲电取代反应。

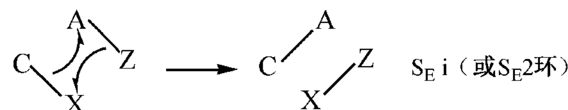
(1) 双分子亲电取代反应机理

脂肪族**双分子亲电取代反应**（S_E2）与 S_N2 反应类似，表现在旧键的断裂与新键的形成是同时进行的。然而，二者又有着本质的差别，在 S_N2 机理中亲核试剂是带着一对电子，从离去基团的背后进攻中心碳原子的，所以发生构型反转。但在 S_E2 机理中，进攻的亲电试剂具有空轨道，我们很难预言亲电试剂的进攻方向，通常可以设想有两种主要的可能性：其一，亲电试剂从前面进攻，称为 **S_E2(前)**；其二，亲电试剂从背后进攻，称为 **S_E2(后)**。



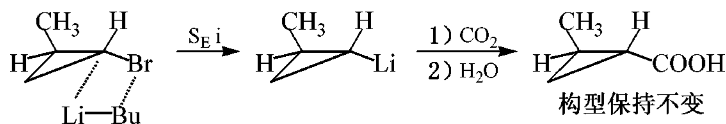
这两种情况我们可以通过产物的构型来加以区别：S_E2（前）构型保持，S_E2（后）则构型反转。

当亲电试剂从前面进攻时还有第三种可能，即在反应过程中，亲电试剂的一部分可以与即将离去的基团成键，协助离去基团脱离中心碳原子，与此同时形成新的 C—A 键，这种机理称为 **S_Ei 机理**。

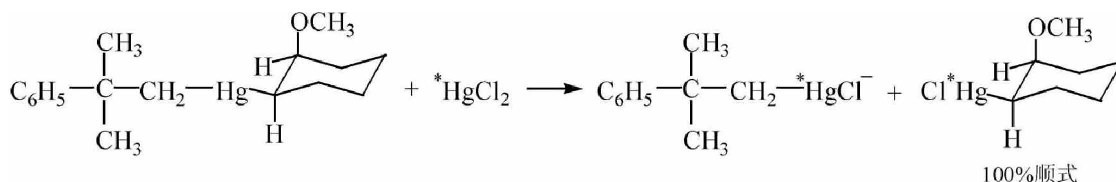


这三种机理很难加以区分，它们在动力学上都表现为二级反应，其中有两种机理构型保持不变[S_E2（前）和 S_Ei]。尽管人们对此进行了大量的研究工作，但能明确指出反应只按三种机理中的一种机理进行的情况是很少的。因此，亲电取代反应的立体化学研究就成为区分S_E2（前）、S_E2（后）和 S_Ei 机理的重要手段。

许多研究表明，在二级亲电取代反应中绝大多数都保持构型不变；还有一些研究工作表明为前面进攻，即说明是按 S_E2（前）或 S_Ei 机理进行的。例如：溴—锂交换反应就属于这种情况。光学活性的 1-甲基-2-溴环丙烷与丁基锂作用生成的 2-甲基环丙烷羧酸，其构型保持不变。



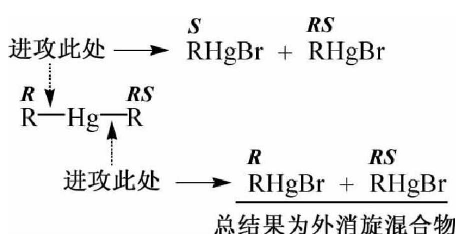
再如：汞盐与二烃基汞作用，发生 Hg—C 键断裂，也是二级反应，其结果也是构型保持不变。顺-2-甲氧基环己基-2′,2′-二甲基苯乙基汞与标记氯化汞处理，生成 100%的顺-2-甲氧基环己基氯化汞。



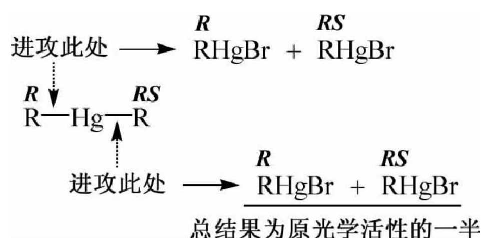
由于每个产物都含有一半的标记汞，表明在反应过程中 Hg—环键和另一个 Hg－C 键都发生了断键，且机会一样；而产物构型保持不变，说明进攻是从前面进行的。

另外一个很有说服力的例子是设计巧妙的合成实验——由一个光学活性仲丁基和一个外消旋仲丁基与汞形成的二仲丁基汞。然后，用溴化汞处理二仲丁基汞，得到两分子的仲丁基溴化汞。假定分子中的两个 C－Hg 键的断键概率各为 50%，则有下面三种可能。

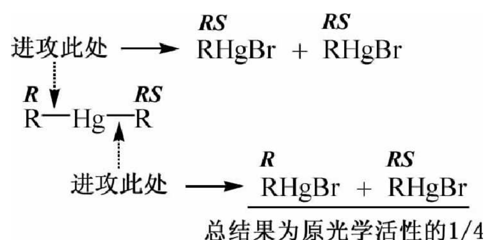
构型反转：



构型保持：

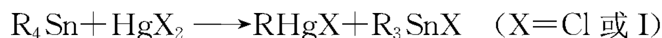


外消旋化：



实验结果是：在数组不同条件下，产物的光学活性均相当于原光学活性的一半，说明在反应过程中保持了原有的构型。

然而，通过立体化学研究来严格区分 S_E2（前）和 S_Ei 机理却是十分困难的。Abraham 等人[7]研究了四烷基锡和二卤化汞的反应中的同离子效应：



$$R_4Sn + HgX_2 \longrightarrow RHgX + R_3SnX \quad (X = Cl \text{ 或 } I)$$

实验结果表明盐效应对反应有较为明显的影响。鉴于中性反应物在过渡状态得到电荷，会因提高加入离子的浓度而有利于反应的进行，因此盐效应对 S_Ei 机理的影响没有对 S_E2 机理的影响大。故 Abraham 等提出该反应不是按 S_Ei 机理进行的，而是按 S_E2 机理进行的。

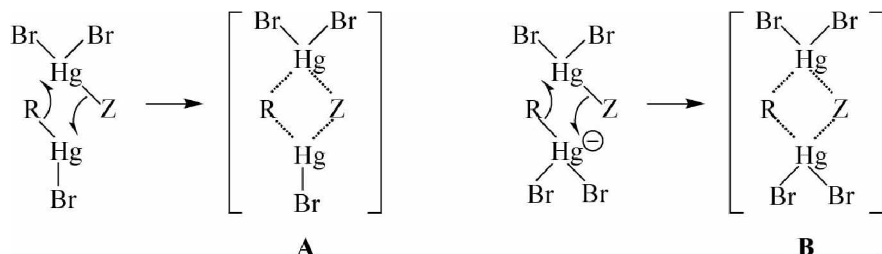
研究盐效应的另一种方法是加入不同的汞盐，例如仲丁基溴化汞与标记溴化汞的反应：



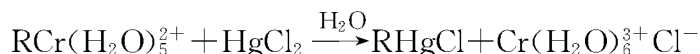
$$sec\text{-}Bu{-}HgBr + {}^{*}HgBr_2 \longrightarrow sec\text{-}Bu{-}{}^{*}HgBr + HgBr_2$$

该反应为二级反应，且构型保持不变，这就排除了反应是按 S_E2（后）机理进行的可能性。这个反应可以被 I^-、Br^-、Cl^- 和 OAc^- 所催化，其催化效果是：$I^- > Br^- > Cl^- > OAc^-$。然而，颇为有趣的是反应有两个催化过程——反应速率随催化剂的增加呈直线上升，直至催化剂的浓度达到 $HgBr_2$ 的浓度；而在此之后，反应速率虽然仍呈直线上升，但其斜率不同。这种催化作用表明：反应速率不仅与加入的离子的浓度有关，还与这些离子与汞的配合能力有关（配合能力与观察到的催化效果一致）。另外，OAc^- 和 NO_3^- 都不能与汞配合，也不催化这个反应。

这些实验事实就成为反应是按 S_Ei 机理进行的有利证据。这里的催化作用是将进攻试剂从 $HgBr_2$ 变为 $HgBr_2I^-$。这种变化几乎是不可能提高 S_E2 机理的速率的，因为 $HgBr_2I^-$ 是比 $HgBr_2$ 更弱的亲电试剂；但 $HgBr_2I^-$ 却能提高 S_Ei 机理的速率，因为增加亲核试剂有助于离去基团的离去。在加入的离子的浓度较低时（一个离子催化），其过渡状态可表示为 A；第二个负离子通过与另一个汞原子配合催化这个反应，两个离子催化的过渡状态可表示为 B。

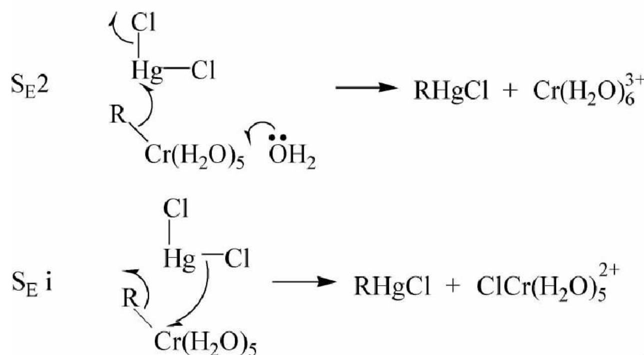


在某些情况下还可以用另一种方法——用烷基铬离子与氯化汞反应，观察含铬的产物来区分 S_E2(前)和 S_Ei 机理。



$$RCr(H_2O)_5^{2+} + HgCl_2 \xrightarrow{H_2O} RHgCl + Cr(H_2O)_6^{3+}Cl^-$$

如果反应是按 S_E2 机理进行的，产物应为 $Cr(H_2O)_6^{3+}$，若用 Cl^- 代替 H_2O，其产物应为 $Cr(H_2O)_5^{2+}$ 或二者的混合物。如果反应是按 S_Ei 机理进行的，其产物只能是 $ClCr(H_2O)_5^{2+}$（应该指出在这种反应条件下，$Cr(H_2O)_6^{3+}$ 与 $ClCr(H_2O)_5^{2+}$ 不能相互转变）。实验产物仅为 $Cr(H_2O)_6^{3+}$，说明反应是按 S_E2 机理进行的。

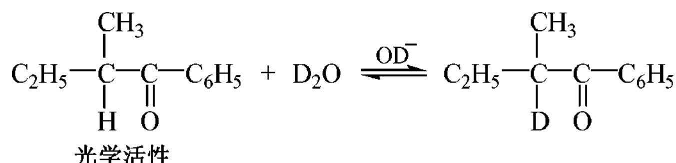


(2) 单分子亲电取代反应机理

单分子亲电取代反应机理 S_E1 机理与 S_N1 机理类似，它也是两步反应：首先是缓慢地离解，然后迅速地结合。

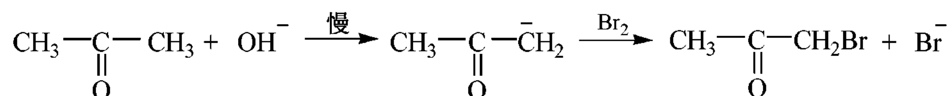


S_E1 机理为动力学一级反应。碱催化互变异构中的氢－重氢交换是 S_E1 机理的典型例证。



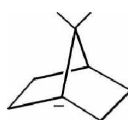
在该反应中，重氢的交换速率与外消旋化的速率一样，表明有同位素效应。

另外，各种酸性碳氢化合物的碱催化反应，尤其是羰基的 α-H 的碱催化反应也是机理最典型的例子。



但这些反应在动力学上实际是二级反应，即反应底物为一级，碱为一级。S_E1 这个符号是用于那些决定反应速率的关键步骤与亲电试剂无关的分步反应的。

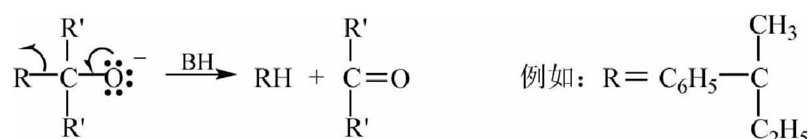
小环的二环体系中的桥头碳原子不能发生 S_N1 反应，因为该碳原子不能形成平面构型的碳正离子。但它却容易发生 S_E1 反应，因为碳负离子为角锥形构型。



S_E1 反应的立体化学问题与碳负离子的结构有着密切的关系。如果碳负离子为平面构型，则反应过程中必定发生外消旋化；如果碳负离子能保持角锥形构型，其反应结果也必定是构型保持的；但当碳负离子不能保持角锥形构型时（如像胺一样的“伞效应”），也将发生外消旋化。

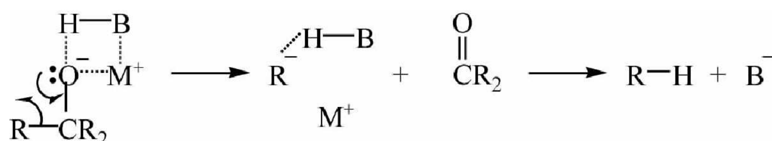
对于简单的烷基负离子，S_E1 反应的立体化学结果几乎都是外消旋化的。至于这种现象是由平面碳负离子还是振动的角锥形碳负离子造成的，迄今还不得而知。但有一点可以肯定，无论碳负离子是完全游离的还是对称溶剂化的，平面碳负离子或振动的角锥型碳负离子都存在外消旋化现象。

然而，有许多例证表明，即便是平面的碳负离子也不一定就外消旋化。Cram 发现在烷氧断键的反应中，构型保持不变或构型反转的情况都存在，例如：



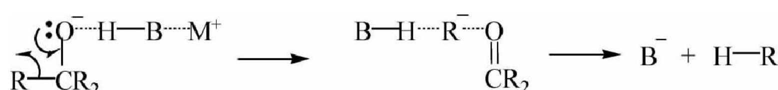
该反应是动力学一级的，涉及为共轭效应所稳定的平面碳负离子的 S_E1 反应。Cram 通过改变溶剂来研究不同反应的立体化学，得到由 99%构型保持不变到 60%构型反转及完全外消旋化的结果。

在不离解的非极性溶剂中（如苯或 1,4-二氧六环），烷氧离子以离子对形式存在，且被溶剂 BH 溶剂化：



在断键过程中，溶剂的质子转移过来并使新形成的碳负离子溶剂化，由于溶剂分子已经在碳负离子的前边，因而这样的溶剂化是不对称的。在碳负离子与质子成键时，保持原来的构型不变。

在质子溶剂（如二甘醇）中，则形成大量的构型反转产物。这是因为在该溶剂中，离去基团在前边，从而溶剂只能从背后溶剂化碳负离子，当 C—H 形成时，构型反转。



在极性非质子溶剂(如二甲基亚砜)中,生成外消旋化产物。这是因为在这类溶剂中,溶剂没有可以提供的质子,因而碳负离子有相对较长的存在时间,可以对称溶剂化。



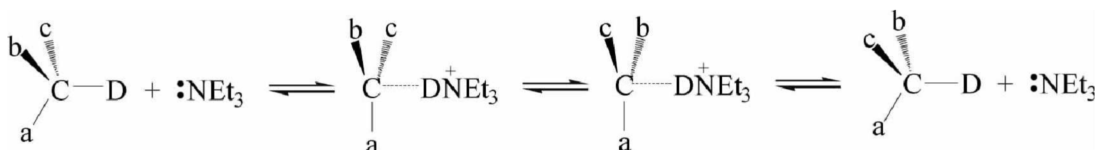
对于碱催化的氢交换生成的碳负离子也有类似的表现。反应的立体化学过程可借助同位素交换的速率常数(k_e)与外消旋化的速率常数(k_a)的比率 k_e/k_a来获得如下信息:

反应:R—H(或 R—D)$\xrightarrow{\text{碱-溶剂}}$R—D(或 R—H)的立体化学结果

k_e/k_a	立体化学结果
8	100%构型保持
1	100%外消旋化
0.5	100%构型反转

与烷氧断裂的反应一样,构型保持通常发生在介电常数低和电离性能差的溶剂中,构型反转发生在质子溶剂中,而外消旋化则发生在非质子极性溶剂中。

值得注意的是:在质子交换反应中还存在第四种情况——**异构消旋化**(isoracemization),即在非质子溶剂中,用像叔胺一样的非质子碱,发现外消旋化速率比同位素交换速率快的现象($k_e/k_a<0.5$)。在这种情况下,胺的共轭酸作为离子对与碳负离子联系在一起。有时,这种离子对有足够长的离解时间,碳负离子就可以反转过来,然后再与质子结合起来:



这样,没有交换就发生了构型反转,且通过反复转化而导致外消旋化。像这种没有交换就进行一次转化的行为称为**异构转化**(isoinversion)。

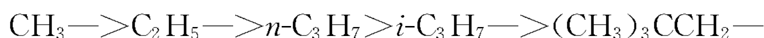
这四种类型的立体化学行为,即构型保持、构型反转、外消旋化和异构消旋化是不能相互排除的,常常会有两种或两种以上的过程同时进行。通过 k_e/k_a比值只能定性地了解反应的立体化学过程。

8.4.2 影响亲电取代反应活性的因素

有关脂肪族亲电取代的反应活性方面的研究报道较少,目前也只能是提出一些定性的结论。

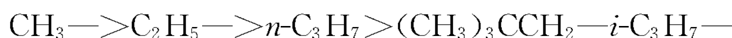
(1) 反应底物结构的影响

对于 S_E1 反应,供电子基团降低反应速率,而吸电子基团则提高反应速率。对于 S_E2(后)反应,Jensen 和 Davis 指出由于 S_E2(后)和 S_N2 两种机理都涉及试剂从背后进攻,它们都受到同样的空间位阻的影响,因此,烷基对二者的影响也是一样的,即烷基的反应活性是:



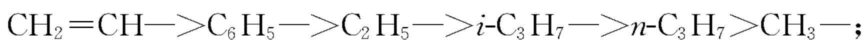
$$CH_3—>C_2H_5—>n\text{-}C_3H_7>i\text{-}C_3H_7—>(CH_3)_3CCH_2—$$

但也有人提出 S_E2(前)机理也有其特征活性次序，即：



$$CH_3—>C_2H_5—>n\text{-}C_3H_7>(CH_3)_3CCH_2—i\text{-}C_3H_7—$$

关于二级反应机理的活性顺序还有其他报道，但差别很大，如：



$CH_2{=}CH—>C_6H_5—>C_2H_5—>i\text{-}C_3H_7—>n\text{-}C_3H_7>CH_3—$；



$t\text{-}C_4H_9>sec\text{-}C_4H_9>n\text{-}C_4H_9>CH_2{=}CH—>C_6H_5—>CH_3—$；



$t\text{-}C_4H_9>CH_3—>i\text{-}C_3H_7—>n\text{-}C_3H_7>n\text{-}C_4H_9$。

这种活泼顺序之所以不一致，其原因可能是在反应中存在两种不同程度的 S_E2(前)和 S_Ni 反应机理，而这两种机理对反应条件很小的变化都是敏感的。

(2) 离去基团的影响

对于 S_E1 和二级反应机理来说，C—X 键的极性越大，离去基团 X 的电子云密度越低就越容易离解。

在金属有机化合物中，与金属连接的其他基团的性质对反应也有影响。例如：有机汞化合物 RHgW，C—Hg 键的极性随 W 的电负性的增大而减小，从而导致 HgW^+ 的稳定性降低。换言之，随着 W 的电负性的增大，HgW 的离去能力减小，如：从 RHgR′脱掉 HgR′要比从 RHgCl 脱掉 HgCl 容易。

(3) 溶剂的影响

与亲核取代反应类似，溶剂极性增强，则增加了反应按 S_E1 机理进行的可能性。至于溶剂对 S_E2(前或后)和 S_Ei 机理的影响表现为 S_E2 机理的速率随溶剂极性的增强而增加，而对 S_Ei 机理的影响较小。极性溶剂对 S_E2 机理的影响更有利，对 S_Ei 机理不利。

习　题

8-1　下列各对试剂中，哪一个亲核性更强？

(1) H_2O 与 C_2H_5OH　(2) NH_3 与 CH_3NH_2　(3) $(CH_3)_3B$ 与 $(CH_3)_3P$

(4) $(CH_3)_2CHCH_2OH$ 与 $(CH_3)_3COH$　(5) $(C_2H_5COO)_2\bar{C}H$ 与 $\bar{C}H_2COOC_2H_5$

(6) N_3^- 与 F^-　(7) C_6H_5SH 与 C_6H_5OH　(8) CH_3—⟨苯环⟩—O^- 与 O_2N—⟨苯环⟩—O^-

(9) N 与 $(CH_3CH_2CH_2)_3N$，　(10) N 与 N CH_3

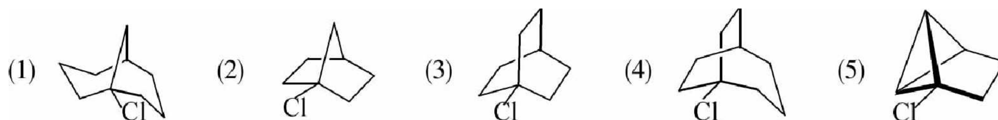
8-2　下列各组化合物中，哪个更容易被 I^- 取代？

(1) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br$ 与 $(CH_3)_2CHCH_2Br$　(2) $HOCH_2CH_2Br$ 与 CH_3OCH_2Br

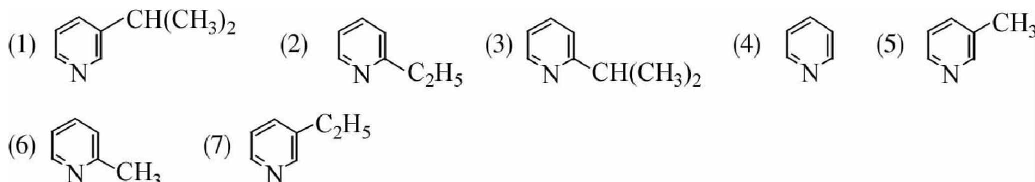
(3) Br H 与 H Br　(4) CH_3 H Br 与 CH_3 H Br

(5) Br 与 Br　(6) H Br H $OCOCH_3$ 与 Br H H $OCOCH_3$

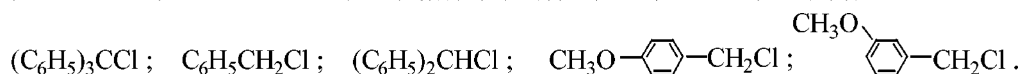
8-3 按溶剂分解反应活性递减的顺序排列下列化合物。



8-4 试判断 CH_3I 与下列化合物反应的相对活性次序。

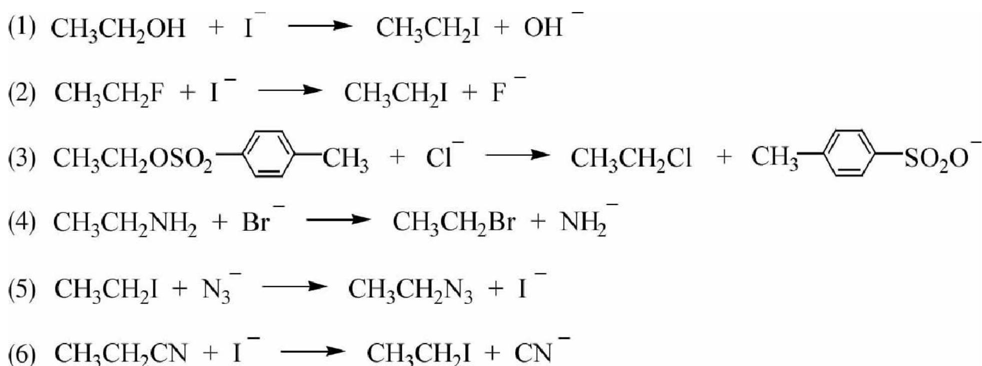


8-5 某些芳基氯在乙醚∶乙醇＝60％∶40％时进行溶剂解，具有如下相对反应速率，试解释之。

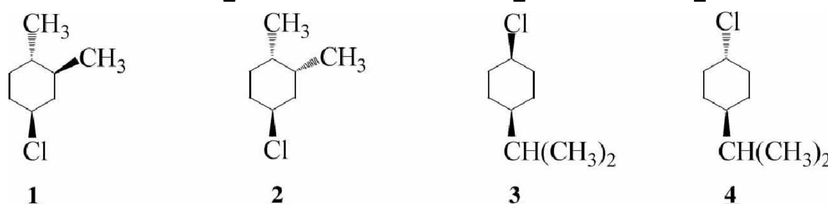


相对速率： 3×10^7　　1.0　　2×10^3　　1×10^4　　0.75

8-6 预测下列亲核取代反应哪些可以进行，哪些不能进行，并说明理由。



8-7 试解释：(1)化合物**1**进行 S_N2 反应比化合物**2**快；(2)化合物**3**进行 S_N1 反应比化合物**4**快。

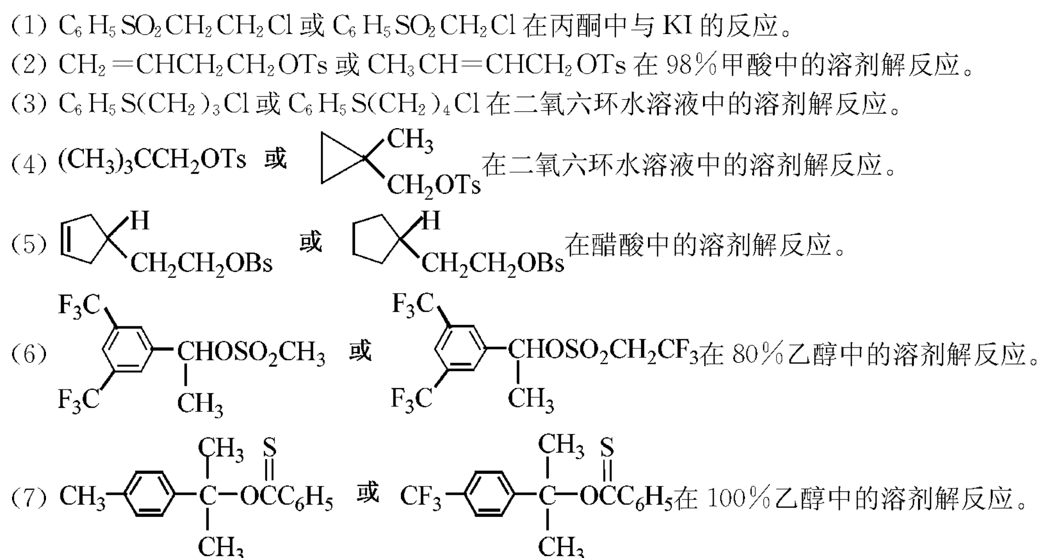


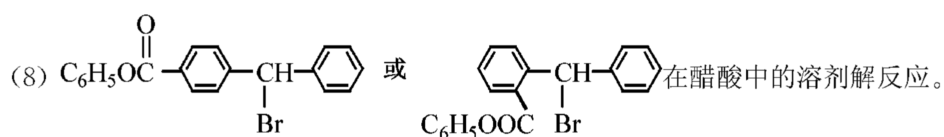
8-8 预计下列各对反应中哪一个较快，为什么？

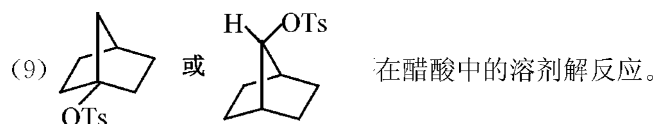
(1) $C_6H_5SO_2CH_2CH_2Cl$ 或 $C_6H_5SO_2CH_2Cl$ 在丙酮中与 KI 的反应。

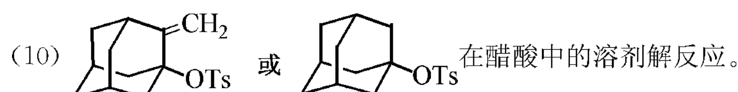
(2) CH_2＝$CHCH_2CH_2OTs$ 或 CH_3CH＝$CHCH_2OTs$ 在 98％甲酸中的溶剂解反应。

(3) $C_6H_5S(CH_2)_3Cl$ 或 $C_6H_5S(CH_2)_4Cl$ 在二氧六环水溶液中的溶剂解反应。



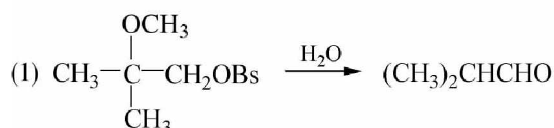


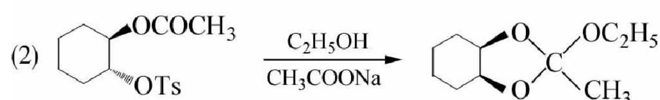




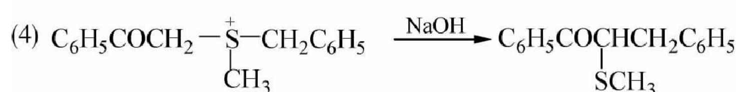
8-9　旋光甲基磺酸-2-辛酯在25%的二氧六环溶剂中分解，大约有95%构型转化的2-辛醇。加入0.0462 mol / L叠氮离子，即使31%的产物是2-辛基叠氮，对溶剂分解速率始终没有影响，试解释之。

8-10　试为下列反应提出合理的反应机理。

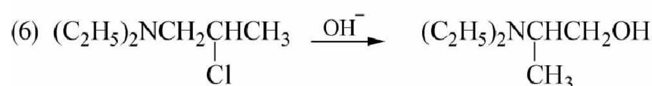


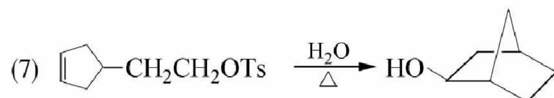


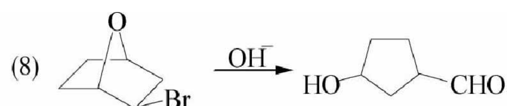


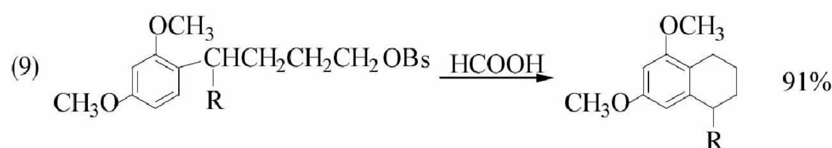


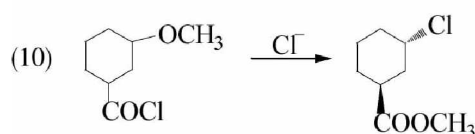


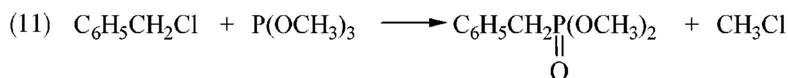


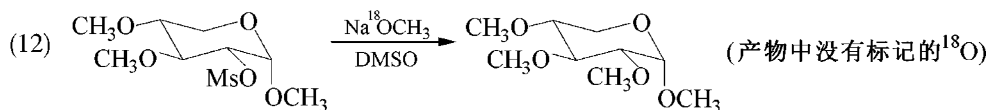










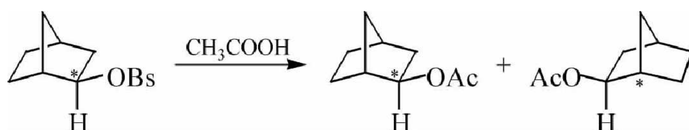


8－11　解释下列实验事实。

（1）化合物**5**$(CH_3)_3CHOTs$和**6**$[(CH_3)_3C]_2CHOTs$独立进行溶剂解时的相对速率是$1:10^5$。

（2）化合物**7**对甲苯磺酸环己醇酯和环丙醇酯**8**进行S_N1水解时的相对速率是$1:10^{-10}$。

（3）在2-位标记^{14}C的外型降冰片醇对溴苯磺酸酯的醋酸解生成的产物中，^{14}C在1-位和2-位的数量大致相等。加入盐对该反应不产生影响。



（4）含ω-苯硫取代基的一系列卤代烷进行甲醇解反应时的相对速率为：

$$PhS(CH_2)_nCl \xrightarrow{CH_3OH} PhS(CH_2)_nOCH_3$$

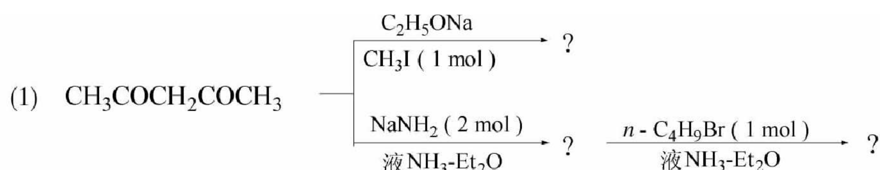
n	1	2	3	4	5
$k_{相对}$	3.3×10^4	1.5×10^2	1.0	1.3×10^2	4.3

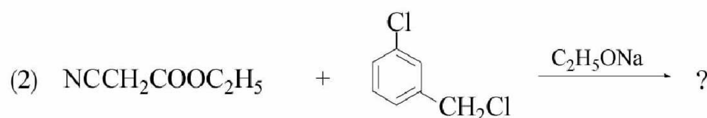
8－12　指出下列反应中有关化合物的构型及反应所需的试剂。

（1）(*R*)-2-丁醇 ⟶ 对甲苯磺酸酯 $\xrightarrow[\text{丙酮}]{Br^-}$ 溴化物 ⟶ 醇＋烯烃

（2）(*S*)-1-苯基-1-乙醇 $\xrightarrow[\text{乙醚}]{SOCl_2}$ 氯化物（构型保持）⟶ 乙酸酯（旋光）⟶ 醇（旋光）⟶ 对甲苯磺酸酯 ⟶ (*S*)-1-碘苯乙烷

8－13　完成下列反应。







参考文献

[1] a) Pearson R G et al. *J Am Chem Soc*, **1967**(89): 1827, **1968**(90): 319. b) Bock P L, *et al*, *J Am Chem Soc*, **1974**(96): 2826.
[2] Pine S H, et al. *Organic Chemistry*, 4th ed, **1980**: 379.
[3] Crossland R K, et al. *J Am Chem Soc*, **1971**(93): 4217
[4] Yankce E W, et al. *J Am Chem Soc*, **1973**(95): 4210.
[5] Hoffmann H M R. *J Am Chem Soc*, **1965**: 6753.
[6] Stteitwieser Jr A. *Solvent Displacement Reactions*. New York: McGraw-Hill, **1962**. 30.
[7] Abraham, M H, Spalding T R. *J Chem Soc A*, **1969**: 784.
[8] Abraham, M H, Johnston. G F. *J Chem Soc A*, **1970**:188.

9 芳香族化合物的取代反应

在脂肪族碳原子上的取代反应主要为亲核取代反应，而在芳香族体系中则刚好相反，主要为亲电取代反应，这是因为芳香环上的电子云密度较高，进攻试剂为正离子或偶极分子的正端，而离去基团在离去时则必须失去其电子对，因为它无需电子对去填充最外层的轨道即可达到稳定状态，这些离去基团是弱的 Lewis 酸，最常见的离去基团是氢（以 H^+ 形式离去）。

芳香族体系进行亲核取代反应是较为困难的，例如将氯苯直接转化为苯酚必须在强烈的条件下才能实现。

9.1 芳香族亲电取代反应

苯的离域 π 轨道使苯环六个碳原子组成的平面上下两方集中着带负电荷的电子云而有利于亲电试剂的进攻，发生亲电取代反应。

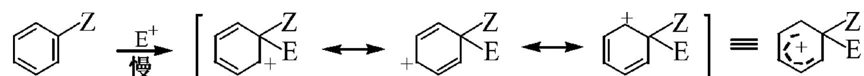
9.1.1 反应机理

从反应物来看，绝大多数芳香族亲电取代反应只按一种机理进行，即芳基正离子（或 σ 络合物）机理。在这个机理中，第一步是亲电试剂进攻芳环，产生一个带正电荷的中间体——**芳基正离子**（arenium ion），第二步是离去基团脱离苯环。另一个不常见的机理则与此相反：离去基团在亲电试剂到达之前就脱离芳环，然后亲电试剂与芳环结合，即 S_E1 机理。迄今，在芳香族亲电取代反应中，还没有发现亲电试剂的进攻和离去基团的离去是同时进行的。

（1）芳基正离子机理

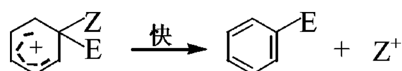
在芳基正离子机理中，无论亲电试剂是通过何种途径形成的，还是同样的反应在不同条件下使用不同的亲电试剂，它们在芳香环上发生的变化基本上是一样的。

如果亲电试剂是正离子，它进攻芳香环，使芳香环 π 体系的电子对转移，产生一个碳鎓离子：



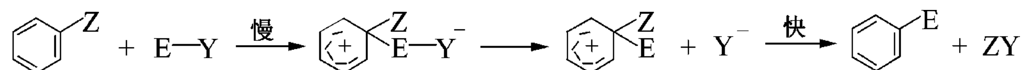
这样形成的正离子称为 σ 络合物或**芳基正离子**，亦称 **Wheland 中间体**。在芳基正离子中，虽然芳香环 π 体系的稳定作用已不复存在，但它却因其独特的共振作用而稳定。

芳基正离子通常都是非常活泼的中间体，形成后立即脱掉 Z^+，恢复其稳定的芳环结构，实际上这是机理中的第二步：



第二步反应通常总是比第一步反应快，因此第一步是决定反应速率的关键步骤，并且为二级反应。若 Z^+ 是一个质子，则需要用碱来除去质子。

如果进攻试剂不是离子而是一个偶极分子，则 Y 必定带有负电荷。

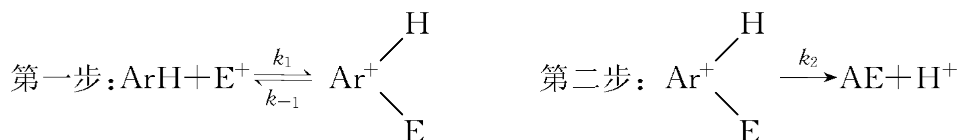


支持芳基正离子机理的证据主要来自两方面。

1)同位素效应　如果氢离子是在亲电试剂进攻之前离去的(S_E1)，或者氢离子的离去与亲电试剂的进攻是同时发生的(这两种情况中 C—H 键的断裂是反应速率的决定步骤)，那么就应该存在明显的**同位素效应**，因为氘化了的反应物取代要比非氘化的反应物慢得多。但在芳基正离子机理中，C—H 键的断裂并不是出现在反应速率的决定步骤，因而并未发生同位素效应。这种情况是与 S_E1 或试剂进攻与基团离去同时进行的机理是不相容的。

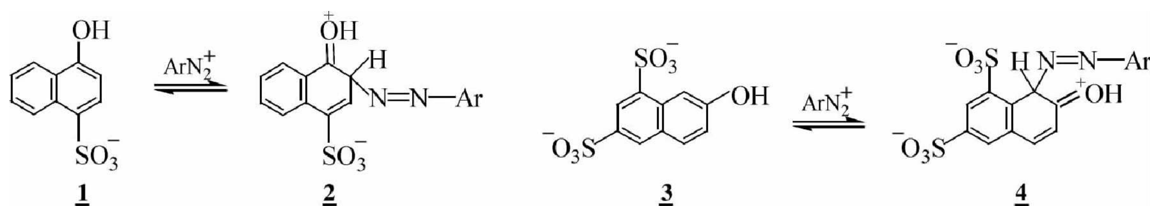
然而，也有一些存在同位素效应的实例，但所得的数值比 S_E1 或试剂进攻与基团离去同时进行机理所预期的同位素效应数值低得多，例如 k_H/k_D 为 1～3，而不是 6～7，造成这种情况可能有其他原因。

当氢是离去基团时，芳基正离子机理如下所示：



在该反应机理中，至少有两条途径可以引起同位素效应[1]。如果第二步的反应速率与第一步很接近或小于第一步的反应速率，即 $k_2[ArHE^+]\approx k_1[ArH][E^+]$ 或 $k_2[ArHE^+]<k_1[ArH][E^+]$，显然存在同位素效应。但在芳香族取代反应中绝大部分同位素效应不是由这种情况引起的，因为第一步反应通常要比第二步反应慢得多。大多数的同位素效应是由第一步的可逆性通过**分配效应**(partitioning effect)引起的。由于从 $ArHE^+$ 逆转为 ArH 和 $ArDE^+$ 逆转回到为 ArD 均未发生 Ar—H 或 Ar—D 键的断裂，因此它们的速率应该是一样的。然而，在第二步反应中则发生了 Ar—H 或 Ar—D 键的断裂，因此由 $ArHE^+$ 转变成 ArE 要比 $ArDE^+$ 转变成 ArE 快。如果 $k_2\gg k_{-1}$，那么，绝大部分中间体都将转变成产物，此时，反应速率仅取决于慢步骤 $k_1[ArH][E^+]$，因此可以预料不存在同位素效应。相反，如果 $k_2\leqslant k_{-1}$，则逆转为原反应物是主要的。如果 $ArDE^+$ 分解为 ArE 的 k_2 比 $ArHE^+$ 分解为 ArE 的 k_2 小，但它们逆转为原反应物的 k_{-1} 相同，则 $ArDE^+$ 逆转为原反应物的部分就比较多，即 $ArDE^+$ 的 k_2/k_{-1}(分配因素)比 $ArHE^+$ 的小。因此，ArD 的反应比 ArH 慢，这样也就可以观察到同位素效应。

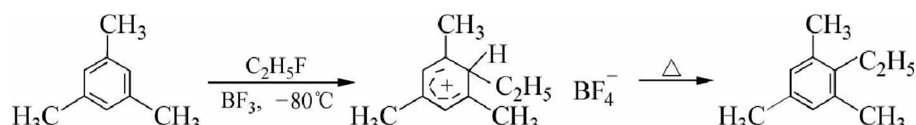
空间效应亦能影响 k_2/k_{-1}，例如：化合物 4-羟基-1-萘磺酸盐**1** 的重氮偶联反应不显示同位素效应，而 7-羟基-1,3-萘二磺酸盐**3** 重氮偶联反应则显示同位素效应，其 k_H/k_D 为 6.55[2]。



由于空间阻碍的影响，化合物**1**形成的中间体正离子**2**比较容易脱掉质子，而化合物**3**所形成的中间体正离子**4**则因碱的难以接近而不易脱掉质子，因而中间体正离子**4**脱掉质子的k_2比较小。由于脱掉ArN_2^+并不需要碱，因而k_{-1}不受空间因素的影响，也就是说，中间体正离子**2**和中间体正离子**4**逆转为原反应物的k_{-1}相同。显然，中间体正离子**2**和**4**的分配系数k_2/k_{-1}具有足够大的差别，故化合物**3**显示出较大的同位素效应，而化合物**1**则不显示同位素效应。

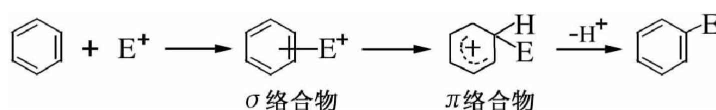
碱性催化剂亦能影响分配系数，因为增大碱的浓度，可以加快中间体转变成产物的反应速率，但不会影响中间体逆转为反应物的反应速率。在某些情况下高浓度的碱也可以削弱或消除同位素效应。

2)芳基正离子中间体的离析　芳基正离子机理最有利的证据是芳基正离子的离析，目前已有许多分离芳基正离子中间体的例子。例如：1，3，5-三甲苯与氟乙烷在BF_3催化下，于−80℃反应，即可以固体形式离析出熔点为−15℃的芳基正离子中间体，后者在加热情况下，生成正常的取代产物1，3，5-三甲基-2-乙基苯。



最简单的苯基正离子（苯环正离子，带两个H）由Olah及其合作者在−134℃将苯溶解在HF—SbF_3—SO_2ClF—SO_2F_2中得到，并用电子光谱及核磁共振谱证明了它的存在[3]。

鉴于芳香族亲电取代反应的最初步骤是正离子对芳环的进攻，因而提出在反应过程中首先形成π**络合物**，然后再转变为芳基正离子。



芳基正离子（σ络合物）或π络合物（与Br_2、I_2、苦味酸、Ag^+或HCl等）的稳定溶液是比较容易形成的，但两种溶液的性质是迥然不同的。例如：甲苯与HCl生成的π络合物溶液，既无颜色变化，也没有明显的导电性；然而，甲苯在$AlCl_3$存在下与HCl作用生成的芳基正离子溶液呈绿色，并能导电（表明有正、负离子存在）。再如：用DCl和$AlCl_3$形成的芳基正离子可发生氘交换，而用DCl形成的π络合物则不发生氘交换。某些芳基正离子和π络合物的相对稳定性如表9-1所示。

表9-1　芳基正离子及π络合物的相对稳定性和氯代、硝化作用的相对反应速率

（以对二甲苯为基准1.00）

芳基环上的取代基	芳基正离子的相对稳定性	π络合物的相对稳定性	氯代反应速率	硝化反应速率
H	0.09	0.61	0.005	0.51
CH_3	0.63	0.92	0.157	0.85
p-$(CH_3)_2$	1.00	1.00	1.00	1.00

(续表)

芳基环上的取代基	芳基正离子的相对稳定性	π 络合物的相对稳定性	氯代反应速率	硝化反应速率
o-$(CH_3)_2$	1.1	1.13	2.1	0.89
m-$(CH_3)_2$	26	1.26	200	0.84
1,2,4-$(CH_3)_3$	63	1.36	340	
1,2,3-$(CH_3)_3$	69	1.46	400	
1,2,3,4-$(CH_3)_4$	400	1.63	2 000	
1,2,3,5-$(CH_3)_4$	16 000	1.67	240 000	
$(CH_3)_4C$	29 000		360 000	

从表 9－1 中数据可见，π 络合物的相对稳定性很差，苯环上甲基的数目增多或相对位置不同虽然对稳定性有所影响，但影响不大。相反，芳基正离子不仅稳定而且其稳定性随苯环上甲基数目的增多和相对位置的不同有很大的变化。这是因为在芳基正离子中，甲基可以通过诱导效应和超共轭效应使其正电荷得到分散而稳定，而且这种稳定作用因甲基数目的增多和位置适当而增强。对于 π 络合物，则因芳环上没有明显的正电荷，且不是固定在某一个碳原子上，因此甲基的影响不大。

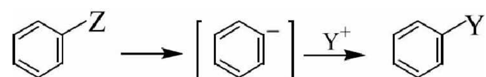
可以通过如下分析来辨认反应过程中 π 络合物的存在，如果反应过程中存在 π 络合物则有两种可能：其一，π 络合物的形成为决定反应速率的关键步骤（π 络合物一旦形成便迅速转变成芳基正离子）；其二，π 络合物的形成为快步骤，其转变成芳基正离子为决定反应速率的关键步骤。那么，对于一个给定的反应，究竟哪一个是决定反应速率的关键步骤，其确定方法就是利用表 9－1 所列的相对稳定性。我们测定给定亲电试剂的反应速率，并与表 9－1 所列的相对速率对比，若相对速率与芳基正离子相对稳定性相似，则可认为芳基正离子的形成是决定反应速率的关键步骤；若相对速率与 π 络合物相对稳定性相似，则可认为 π 络合物的形成是决定反应速率的关键步骤。

实验结果表明：在绝大多数反应中，相对速率是与芳基正离子的相对稳定性相似。如表 9－1中所列举的氯代反应就是如此，显然，在这里 π 络合物要么就是根本没有形成；要么就是即便形成了，它也不是决定反应速率的关键步骤。

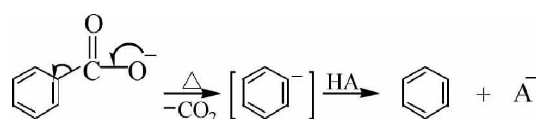
然而，当使用强亲电试剂 NO_2^+（$NO_2^+BF_4^-$）进行硝化反应时，其相对速率与 π 络合物相对稳定性相似（表 9－1），说明在该反应中 π 络合物的形成是决定反应速率的关键步骤。

(2)S_N1 机理

在芳香族亲电取代反应中，按 S_N1 机理进行的反应是很少的。只有某些以碳原子和芳环相连的基团（如 CHO、COOH）为离去基团，或某些在强碱存在下进行的反应是按 S_N1 机理进行的。其反应也是分两步进行的，中间体为碳负离子。

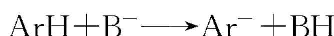


例如：芳香族羧酸（如苯甲酸）在碱催化下羧酸根离子的脱羧反应也是按 S_N1 机理进行的。



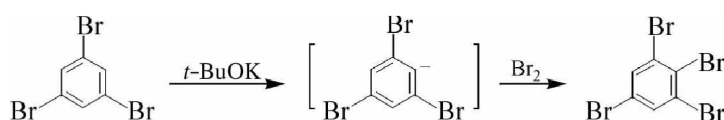
动力学研究表明：该反应为一级反应，而且苯环上连有吸电子基团时，因其能稳定负离子中间体而有利于反应的进行。

强碱（如 NH_2^-）催化下的芳香族化合物的氢交换反应亦是按 S_N1 机理进行的。反应的慢步骤是质子的转移。



$$ArH+B^- \longrightarrow Ar^- +BH$$

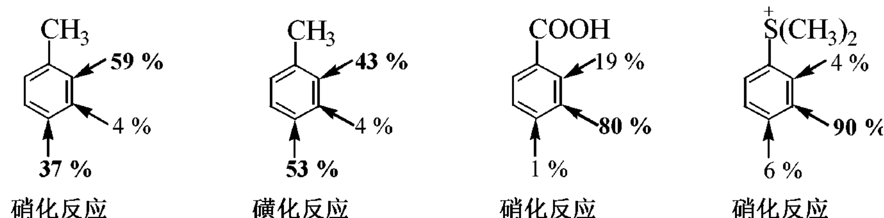
在这些反应中，取代基的场效应（而不是共轭效应）对反应速率有明显的影响，尤其是处于邻位的取代基，其影响更为显著。



9.1.2　反应活性与定位效应及影响因素

苯环上取代基的**定位规则**，它是通过实验归纳得到的一个概括性的经验规则，有一定的局限性。

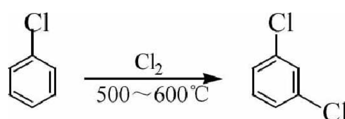
其一，取代基的定位规则预测的仅仅是反应的主要产物。通常所说的邻、对位定位基或间位定位基的定位作用是指在普通条件下邻、对位取代产物或间位取代产物为主要产物，并不是说第二个取代基绝对不进入间位（邻、对位定位基）或不进入邻、对位（间位定位基），例如：



其二，取代基的定位规则存在一些例外。

例如：$-CCl_3$ 从结构上看是饱和基团，应该是邻、对位定位基，但实际上却是间位定位基；而 $-CH=CH_2$ 从结构上看是不饱和基团，应该是间位定位基，但实际上它却是邻、对位定位基。

其三，取代基的定位规则在特殊条件下就不适用，例如：氯原子在通常情况下为邻、对位定位基，但在 500～600℃ 的高温下氯代，其主要产物却是间位取代产物。



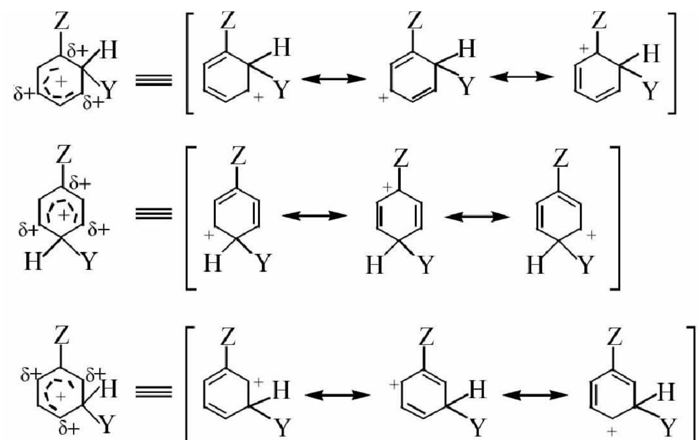
（1）定位效应及理论解释

当苯环上的氢原子被任何一个原子或基团取代后，苯环上电子云分布的对称性被破坏，从而使苯环上电子云的分布发生了变化。由于各类取代基对苯环上电子云密度的影响不同，有的能使苯环上的电子云密度增加，而有的则使苯环上的电子云密度降低。

一般认为取代基对芳香环的影响是诱导效应和共轭效应综合影响的结果。下面以芳基正

离子中间体的相对稳定性来解释定位效应。

当 Z 为供电子基团时(邻、对位定位基)，若新引入基团 Y 进入邻、对位，则原有基团 Z 与共轭体系中带部分正电荷的碳原子直接相连，使芳基正离子因正电荷得到分散而稳定；若新引入基团 Y 进入间位，则原有基团 Z 与共轭体系中带部分正电荷的碳原子之间隔了一个碳原子，其芳基正离子正电荷的离域程度减弱，故稳定性降低。因此，反应主要发生在邻、对位。

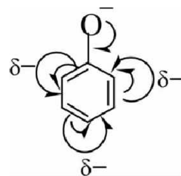


当 Z 为吸电子基团时(间位定位基)，若取代发生在邻、对位，由于与 Z 直接相连的碳原子所带的部分正电荷得不到分散，因此，芳基正离子的稳定性差；若取代发生在间位，Z 与不带部分正电荷的碳原子直接相连，这样，正电荷可以进一步离域，因此芳基正离子的稳定性增大，故反应主要发生在间位。

在此基础上，我们将两类定位基分为：

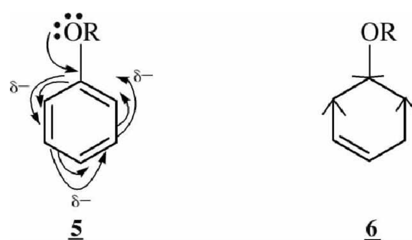
1)邻、对位定位基　这类定位基可使苯环活化，其特点为：与苯环直接相连的原子，外层均有未共用电子对或可与苯环的大 π 键发生 p-π 共轭效应。

● 表现为 +I 效应和 +C 效应的基团　这类的典型例子是苯酚离子。苯酚离子的氧原子带有负电荷，它有供电子的诱导效应(+I 效应)；同时其未共用电子对又与苯环处于共轭体系，电子云向苯环转移(+C 效应)。两种效应共同作用使苯环上的电子云密度比苯高，特别是邻、对位增加得较多，即这类基团使苯环活化，且使取代基进入邻、对位。



● 表现为－I 效应和+C 效应的基团　这类基团依据其－I 及+C 效应的相对大小又可分为三种。

a) +C 效应＞－I 效应的基团　这类基团的典型例子是－OH、－OR、$-NR_2$等。这些基团中与苯环直接相连的原子上的未共用电子对与苯环的 π 电子共轭，因而，电子云向苯环转移，使苯环的电子云密度增加(+C 效应)，尤其是邻、对位增加得较多(如**5** 所示)。但与苯环直接相连的基团又是电负性基团，具有－I 效应，从而使电子云向电负性原子方向转移(如**6** 所示)，导致苯环上的电子云密度有所降低。在没有外界因素影响(即静态)时，分子中电子云密度的分布是这两种效应综合影响的结果。由于这两种效应对电子云密度分布影响的方向是相反的，其影响的最终结果将取决于这两种效应中影响更大的效应。－OH、－OR、$-NR_2$等基团的+C 效应＞－I 效应。即综合影响的结果是使苯环的电子云密度比苯高(特别是邻、对位)，故这类基团使苯环活化，且使取代基进入邻、对位。

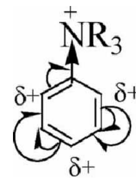


b）－I 效应＞＋C 效应的基团　这类基团的典型例子是－F、－Cl、－Br、－I 等。这些原子的未共用电子对与苯环的 π 电子共轭，电子云向苯环转移，共轭传递使邻、对位电子云密度高于间位（＋C 效应）。然而，卤素又是电负性很强的原子，其－I 效应强烈地吸引电子，使苯环上的电子云向卤素转移。

这两种效应的作用方向也是相反的，－F、－Cl、－Br、－I 等的－I 效应＞＋C 效应，即卤代芳烃的亲电取代反应比苯困难，但仍为邻、对位定位基。这两种效应的相对大小值从苯甲酸和对位卤代苯甲酸的电离常数大小可以看出 R：H、F、Cl、Br；$K\times10^5$：6.27、7.22、10.55、10.7。

c）表现为＋I 效应及＋C 的 σ-π 超共轭效应基团　这类基团的典型例子是烷基。以甲基为例：甲基的＋I 效应虽然并不大，但其 σ_{C-H} 键与苯环的 π 键之间存在 σ-π 超共轭效应，从而使苯环的电子云密度增加，因此其亲电取代反应比苯容易，且主要发生在邻、对位。

2）间位定位基　这类定位基也可分两种。



● 表现为－I 效应的基团　这些基团的典型例子是：—$\overset{+}{N}R_3$、—$\overset{+}{P}R_3$、$\overset{+}{As}R_3$ 等。这些带有正电荷的基团具有很强的吸电子性，当它们与苯环直接相连时，由于其强烈的吸电子作用，苯环上的电子云密度向带有正电荷的基团转移，从而使苯环上的电子云密度普遍降低。由于这种效应是在苯环上共轭传递的，故邻、对位降低的比间位更多。由此可见，这类基团使苯环钝化，亲电取代反应将发生在间位，例如 $C_6H_5N^+(CH_3)_3$、$C_6H_5P^+(CH_3)_3$ 和 $C_6H_5S^+(CH_3)_3$ 一元硝化的间位产物为 100%。

● 表现为－I 效应和－C 效应的基团　这些基团的典型例子是－NO_2、－CN、－COR、－COOH等。它们都是吸电子基团，不仅表现出强的－I 效应，同时由于它们的 π 键与苯环的 π 键处于 π-π 共轭，使得苯环上的电子云向取代基转移，又表现出强的－C 效应。这两种效应的作用方向一致，均使苯环上的电子云密度降低，且邻、对位降低得更多。因此，这些基团不仅使苯环钝化，且为间位定位基。

（2）定位效应的相对强度

在一取代苯的亲电取代反应中因各基团的影响，亲电试剂进入邻位、对位和间位所得产物的比例不同，由此可以定性地估计取代基定位效应的相对强度。但这种定性的估计，只有在简单的情况下才比较可靠。

● 邻、对位定位基的相对强度　根据一取代苯在亲电取代反应中邻、对位产物的比例，某些基团的相对强度次序为


$-N(CH_3)_2 > -NH_2 > -OH > -OCH_3 > NHCOCH_3 > OCOCH_3 > Cl, Br, I > -CH_3$

几种取代苯在硝化反应中邻、对位产物的产率如下：

取代苯在一元硝化反应中邻、对位产物的产率

C_6H_5X,X=	—OH	—$NHCOCH_3$	—SCH_3	—Cl	—Br	—I	—CH_3	—$CH_2COOC_2H_5$
邻、对位产物在三种异构体中所占的百分数/%	100	100	100	100(0°)	99.7(0°)	99.8(0°)	97	90

这里有两个问题值得注意。其一，$-CH_3$、$-CH_2Cl$、$-CHCl_2$和$-CCl_3$的定位效应。由于卤素的电负性比氢大得多，因此当卤素取代了甲基上的氢原子以后，甲基与苯环间的σ-π超共轭效应则因氯的取代而削弱，致使苯环上的电子云密度比甲苯低，故$C_6H_5CH_2Cl$在进行亲电取代反应时，其邻、对位产物的比例比甲苯少。显然，这种影响随甲基上的氢原子被卤素取代数目的增多而加剧（$-I$效应），其邻、对位产物的比例比甲苯更少。当甲基上的三个氢原子都被卤素取代后，σ-π超共轭效应已不复存在，$-CCl_3$强烈的$-I$效应，使得苯环的电子云密度大大降低，致使亲电取代反应的间位产物所占的比例大于邻、对位产物，即$-CCl_3$已变为间位定位基。

甲苯及α-氯代甲苯在硝化反应中一元硝化产物三种异构体所占的百分数

化合物	邻、对位一元硝化产物在三种异构体中所占的百分数/%	定位效应
$C_6H_5CH_3$	97	邻、对位
$C_6H_5CH_2Cl$	86	邻、对位
$C_6H_5CHCl_2$	66	邻、对位
$C_6H_5CCl_3$	36	间位

其二，$-CH_2F$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$和$-CH_2I$的定位效应。由于卤素的电负性随原子序数的增加而减小，因而一卤代甲苯在亲电取代反应中，邻、对位一取代产物在三种异构体中所占的比例应为$-CH_2I > -CH_2Br > -CH_2Cl > -CH_2F$。

α-卤代甲苯在硝化反应中一元硝化产物的百分数

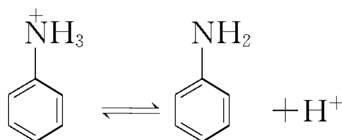
$C_6H_5CH_2X$,X=	—Br	—Cl	—F
邻、对位一元硝化产物在三种异构体中所占的百分数/%	93	86	82

● 间位定位基的相对强度　在亲电取代反应中，间位定位基的相对强度次序是：$-\overset{+}{N}(CH_3)_3 > -NO_2 > -CN > -SO_3H > -CHO > -COOH > -COOCH_3 > -CONH_2 > -\overset{+}{N}H_3$

取代基	$\overset{+}{N}(CH_3)_3$	NO_2	COCl	CN	COOH	CHO	$COOC_2H_5$	$CONH_2$
一元硝化间位产物所占的百分数/%	100	93	90	81	80.2	72	72	70

在这里值得注意的是$-\overset{+}{N}(CH_3)_3$是很强的间位定位基，然而结构相似的$-\overset{+}{N}H_3$却是很弱

的间位定位基，其原因可能是$-\overset{+}{N}H_3$的氮原子上虽然也带有正电荷，但它是强酸弱碱盐，在反应体系中容易水解成相应的胺，并存在下面的动态平衡：



而$-NH_2$是强的邻、对位定位基，在进行亲电取代反应时就会生成大量的邻、对位产物，从反应的净结果看，$^+NH_3$似乎是一个很弱的间位定位基。

(3) 影响邻/对位产物比例的因素

一取代苯的亲电取代反应，从反应的概率来看，其邻/对位产物的比例应为 2∶1，但实验结果并不一定是这样的，邻位或对位异构体占优势的反应，如表 9-2 所示。其比例是受空间效应、电子效应、亲电试剂的活性等诸多因素制约的。

表 9-2　甲苯的某些取代反应的异构体分布

反应类型及反应条件		异构体分布		
反应类型	反应条件	*o*-/%	*m*-/%	*p*-/%
氯代反应	AcOH，25℃	59.8	0.5	39.7
氯代反应	CH_3NO_2-$FeCl_3$，25℃	67.8	2.3	29.9
溴代反应	AcOH，25℃	32.9	0.3	66.8
溴代反应	CH_3NO_2-$FeCl_3$，25℃	68.7	1.8	29.5
硝化反应	HNO_3-H_2SO_4(30%)(在四亚甲基砜中)，25℃	62.0	3.4	34.6
硝化反应	HNO_3-H_2SO_4(75%)(在四亚甲基砜中)，25℃	56.3	2.6	41.0
烃基化反应	$(CH_3)_2CHBr$，$AlCl_3$-CH_3NO_2，25℃	47.7	18.2	35.1
烃基化反应	$(CH_3)_3CBr$，$AlCl_3$-CH_3NO_2，25℃	0	5.9	94.1
酰基化反应	CH_3COCl-$AlCl_3$	1.17	1.26	97.6
苯甲酰化反应	C_6H_5COCl(过量)	9.3	1.4	89.3

● 空间效应　反应产物的邻/对位产物的比例取决于反应物和亲电试剂的空间效应。如果反应部位的空间拥挤，邻/对位(*o*-/*p*-)比例将下降。例如甲苯和叔丁基苯在同样的条件下进行硝化反应时，甲苯得到 58%的邻位产物和 37%的对位产物，而叔丁基苯则得到 16%的邻位产物和 73%的对位产物；再如甲苯的甲基化反应得到约 56%的邻二甲苯，而甲苯的叔丁基化反应则因叔丁基正离子的空间位阻的关系得不到邻位产物。

● 电子效应　取代基的诱导效应和共轭效应都将影响苯环上的电子云分布。

我们知道诱导效应随距离的增加而减弱，因此可以预计诱导效应对邻位的影响要比对位大。显然，+I 效应将使邻位取代更为有效，而−I 效应使邻位的活性降低程度比对位大。

共轭效应的影响表现为：+C 效应有利于对位取代，如 $C_6H_5NHCOCH_3$的卤代反应得到定量产率的对位产物($-NHCOCH_3$具有+C 效应)；而−C 效应则得到高的邻/对位比，如硝基苯在硝基甲烷中在用 $NO_2^+BF_4^-$(四氟硼酸硝酰鎓离子)硝化的反应中，$-NO_2$具有强烈的−C 效应，生成二硝基苯的邻∶间∶对的产物的比例为 10.0∶88.5∶1.5，其邻/对位比约为 6.7∶1。

卤代苯的取代反应则较为特殊，所有卤代苯的数据(表 9-3)都表明对位取代作用占优势。

表 9－3　卤代苯硝化时邻位和对位异构体的比例

取代基	*o*-/%	*p*-/%	*o*/*p* 比
F	12	88	0.14
Cl	30	69	0.44
Br	37	62	0.60
I	38	60	0.63

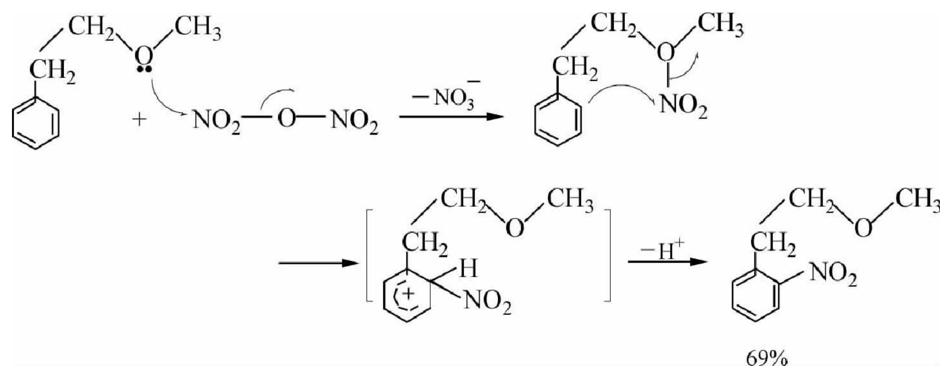
对于这一事实可做如下解释：从诱导效应看（这里为－I 效应），由于诱导效应随距离的增加而减弱，故对位所受的影响比邻位小，而且这种影响随元素电负性的增大而加剧，所以电负性最大的 F 使邻位的电子云密度降低得最多，不利于邻位取代，其对位产物增多。从共轭效应看（这里为＋C 效应）：F 的外层电子为 $2p$，与碳原子的 p 电子主量子数相同，故＋C 效应的影响最大，其对位产物也最多。

● 亲电试剂的活性　一般说来，亲电试剂的活性越大，对邻、对位的位置选择性越差，如表 9－4 所示。

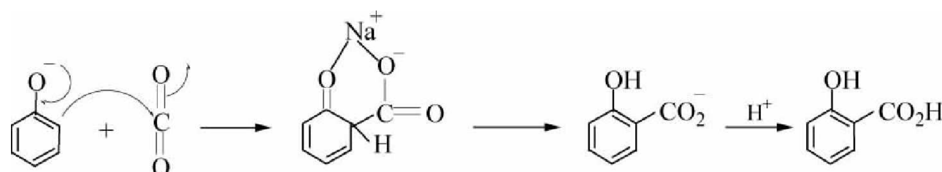
表 9－4　卤代苯硝化时邻位和对位异构体的比例

反应	试剂	相对速率 $C_6H_5CH_3/C_6H_6$	在甲苯中的定向		
			o-/%	*m*-/%	*p*-/%
硝化	$HNO_3/68\%H_2SO_4$	17	60	3	37
	HNO_3/CH_3NO_2	21	59	4	37
	NO_2BF_4/CH_3CN	2.3	69	2	29
氯代	Cl_2-$FeCl_3/CH_3NO_2$	14	68	2	30
	Cl_2-CH_3COOH	344	60	<1	40
溴代	Br_2-$FeBr_3/CH_3NO_2$	7	72	1	27
	Br_2-CH_3COOH	605	33	<1	67

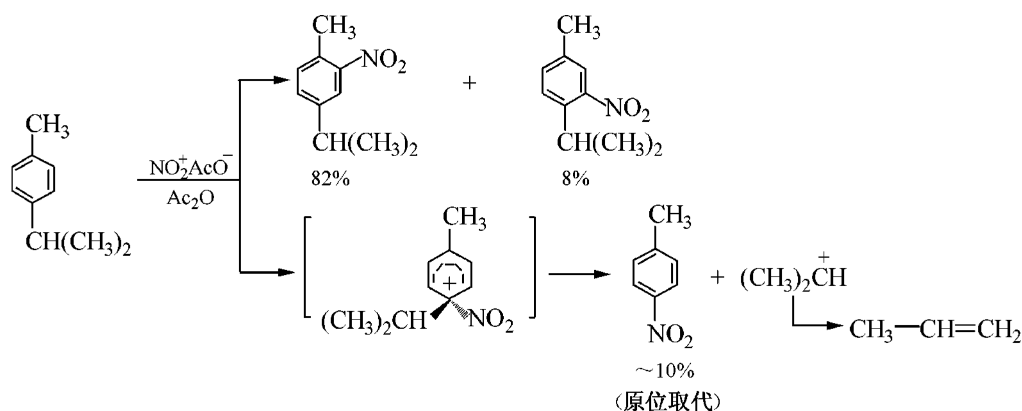
● 形成络合物——螯合作用　研究发现有的亲电取代反应的邻/对位比较高，例如 1-苯基-2-甲氧基乙烷在 CH_3CN 中用 N_2O_5 硝化的邻/ 对位比（$o/p=2.46$）要比用混酸硝化的邻/对位比（$o/p=0.54$）高得多，其原因在于环上的取代基与亲电试剂之间发生了络合作用，即醚中氧原子上的一对未共用电子与 N_2O_5 中的－NO_2 络合，然后转移到邻位，通过六元环状过渡状态生成邻位产物，而在对位不能发生这种络合作用，因而邻位产物增多。



再如：苯酚钠与弱的亲电试剂 CO_2 在加压下于 125℃进行反应(Kolbe-Schmidt 反应)，邻位产物占优势，其原因也是邻位取代的过渡状态，通过螯合作用而稳定。



● IPSO 取代　亲电试剂取代苯环上原有取代基的取代作用称为 IPSO **取代**(IPSO 拉丁文，本身之意)[4]，即原位取代，例如



IPSO 取代的难易，取决于离去基团容纳正电荷的能力。以上述反应为例，异丙基不仅容纳正电荷的能力比甲基强，而且它容易转变成丙烯，而甲基则不能，因此异丙基被取代。

9.1.3　取代基效应的定量关系——分速率因数、Brown 方程和 Taft 方程

苯环上原有取代基对其他基团进入苯环的位置所产生的影响，称之为取代基效应。本节介绍结构与取代基效应的定量关系。

(1) 分速率因数与选择性

分速率因数是 Ingold 于 1953 年提出的一种定量表达定位效应的方法，它被定义为：取代苯的某一指定位置的取代速率与苯环的一个位置上进行一元取代的速率之比，用"f"表示。

为了计算分速率因数，首先需要测定取代苯和苯在反应中的相对速率 k_{PhZ}/k_{PhH}。该数值可以用多种方法求得，但最好的方法是通过竞争反应来确定，即将一取代苯(PhZ)和苯(PhH)的等量混合物，用不足量的试剂处理，待竞争反应趋于完成后分析产物。然后求出取代苯产物中各种异构体的比例，它可通过产物分离得到。但简单的分离方法常有误差，现可由层析、红外光谱等方法得到更准确的数值。按定义邻、间、对位上的分速率因数分别为：

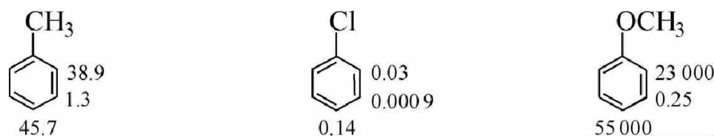
$$\text{邻位上的分速率因数 } f_o=\frac{k_{PhZ}/2}{k_{PhH}/6}\times\frac{o\text{-异构体}(\%)}{100}$$

$$\text{间位上的分速率因数 } f_m=\frac{k_{PhZ}/2}{k_{PhH}/6}\times\frac{m\text{-异构体}(\%)}{100}$$

$$\text{对位上的分速率因数 } f_p=\frac{k_{PhZ}/1}{k_{PhH}/6}\times\frac{p\text{-异构体}(\%)}{100}$$

当取代苯某一位置的分速率因数 $f>1$ 时，表明该位置反应活性比苯大；反之，表明该位置反应活性比苯小。

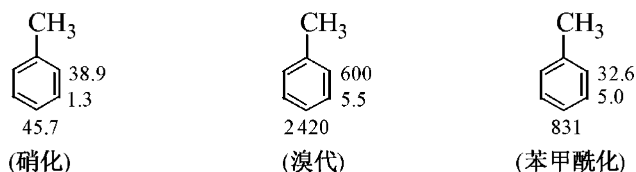
用分速率因数可以更精确地表明定位效应。以甲苯、氯苯的硝化反应和氘取代苯甲醚被质子取代的反应为例说明之。



从上面例子可以看出:甲苯所有位置的分速率因数均大于 1,说明甲基的存在活化了苯环的所有位置,尤其是邻、对位。而氯苯所有位置的分速率因数均小于 1,说明氯的存在钝化了苯环的所有位置,尤其是间位。然而,氘取代苯甲醚则不同,其邻、对位的分速率因数远远大于 1,而间位的分速率因数却小于 1,这刚好说明甲氧基与苯环直接相连时,其+C 效应>-I 效应,从而使邻、对位活化。

同时,由上面的例子还可看出:不同的反应物与同一种亲电试剂反应,分速率因数的数值不同,说明不同反应物对同一试剂的选择性不同,这种选择性称为反应物选择性。

另外,同一反应物与不同的亲电试剂反应,其分速率因数亦不相同。例如



反应活性与选择性的关系。与过渡状态在反应进程中出现的早晚有关。当亲电试剂反应活性高时,反应所需的活化能较小,过渡状态出现较早,亲电试剂与苯环形成的 σ 络合物在能量上与反应物接近,结构也近似。它还没有等到体系的各个异构体达到热力学平衡,就已转变成更稳定的产物,即反应主要是受动力学控制的。

当亲电试剂反应活性低时,反应所需活化能较大,过渡状态出现较晚,σ 络合物在能量上与反应物相差较大,故在结构上相差也较大,此时 σ 络合物的正电荷受定位基的影响较大,故动力学控制因素已不重要。由于定位基对正电荷的分散程度不同,即过渡状态的稳定性不同,因此选择性不同,分速率因数在各位置上出现较大的差异。

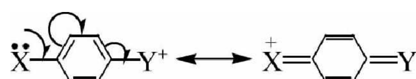
某些芳香族化合物取代反应的分速率因数如表 9-5 所示。

表 9-5　某些芳香族化合物取代反应的分速率因数

苯环上的取代基	亲电试剂	相对速率(与苯比较)	异构体分布/%			分速率因数		
			o-	*m*-	*p*-	f_o	f_m	f_p
OH	$Br_2/HOAc/H_2O$	6×10^{11}	—	—	100	—	—	4×10^{12}
NHAc	$Cl_2/HOAc$	6×10^{5}	32.5		67.5	6×10^{5}	—	3×10^{5}
CH_3	$Cl_2/HOAc$	140	59.5	0.5	39.7	617	5.0	820
CH_3	$CH_3Br/AlBr_3$	3.8	53.7	17.3	28.9	6.1	2.0	6.6
CH_3	$CH_3COCl/AlCl_3$	128	1.2	1.3	97.6	4.5	4.8	749
Br	HNO_3/CH_3NO_2	0.03	37	1	62	0.03	1×10^{-3}	0.1
NO_2	HNO_3/H_2SO_4	6×10^{-8}	6	92	2	1×10^{-8}	1.6×10^{-7}	7×10^{-9}

（2）Hammett-Brown 方程

如 1.10.2 所述，Hammett 方程中的取代基常数是衡量取代基改变苯环侧链反应中心电子密度能力的尺度。它只适用于在侧链上发生反应的化合物，然而，对于芳香族亲电取代反应直接发生在苯环上或反应中正电荷转移到苯环上的则不适用。实验表明，若直接用 Hammett 方程中的 σ 值对 $\lg k$ 作图则得不到直线关系，即有许多取代基的点不在直线上。这可能是在反应的过渡状态中，取代基(X)与反应中心间的动态效应较大，尤其是对位，即存在“贯穿共振”作用。



与正电中心的直接共轭作用

为适用于这类芳香族亲电取代反应，H. C. Brown 对 Hammett 方程进行了修改提出了以 σ^+ 代替 σ 值的定量关系式，即 **Hammett-Brown 方程**

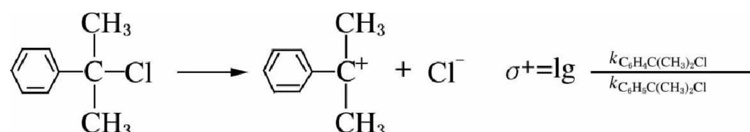
$$\lg(k/k_0)=\sigma^+\rho^+$$

由于 k 值用于表示苯环上某一位置的反应速率常数，故常用分速率因数 f 来表示：

$$\lg f^x=\sigma^+ p^+$$

分速率因数 f 的计算方法见 9.1.3(1)。

σ^+ 值的测定是以 2-苯基-2-氯丙烷于 25℃在 90%丙酮水溶液中 C—Cl 键单分子断裂反应为标准确定的($\rho^+=1.00$)，即



既然以 σ^+ 代替 σ 是 Brown 方程在 Hammett 方程的基础上为适合那些反应中心是电子接受体的芳香族反应而建立的，那么，对于那些反应中心是电子给予体的芳香族反应，则可以用 σ^- 代替 σ，从而也扩大了 Hammett 方程的应用范围。某些取代基的 σ^+ 和 σ^- 值如表 9-6 所示。

表 9-6 某些取代基的 σ^+、σ^- 值

取代基	σ_m^+	σ_p^+	σ_p^-	取代基	σ_m^+	σ_p^+	σ_p^-
H	0.00	0.00	0.00	I	0.352	0.132	
OH		−0.92		C_6H_5	0.109	−0.179	
$COOC_2H_5$	0.37	0.48	0.67	CF_3	0.52	0.61	0.75
Br	0.391	0.148		NO_2	0.662	0.777	1.27
CN	0.56	0.65	1.00	CH_3CO			0.87
OCH_3	0.047	−0.764	−0.2	CH_3SO_2			1.05
F	0.337	−0.071	−0.02	N_2^+			3.2
Cl	0.373	0.112		$(CH_3)_2N$		−1.7	
CH_3	−0.069	−0.306		COOH		0.48	0.68
$(CH_3)_3C$	−0.06	−0.26					

σ^-值是用苯胺衍生物为模型而确定的。

从σ^+、σ^-与σ的数值比较中可见：

当$\sigma^+ \approx \sigma_m$，$\sigma^- \approx \sigma_m$时，其间位取代基主要是诱导效应，故变化不大。

然而，当$\sigma^+ < \sigma_p$，$\sigma^- > \sigma_p$时，由于存在“贯穿共振”作用，在过渡状态中从取代基到反应中心则发生更大程度的电子离域。

虽然σ^+和σ^-值的应用范围与Hammett方程相似，但都不适用于邻位取代物。

对取代苯的进一步研究还表明，苯环上任何两个间位和对位上的取代反应，其分速率因数均符合Brown方程而与反应类型无关。换言之，因反应常数ρ^+近似为常数，Brown方程适用于各类亲电取代反应，而与反应类型无关。根据Brown方程：

$$\lg f_m = \sigma_m^+ \rho^+ \quad \lg f_p = \sigma_p^+ \rho^+$$

两式相除，得 $\lg f_m = \left(\dfrac{\sigma_m^+}{\sigma_p^+}\right) \lg f_p$

$$\lg f_p - \lg f_m = \lg f_p - \left(\frac{\sigma_m^+}{\sigma_p^+}\right) \lg f_p$$

即：$\lg\left(\dfrac{f_p}{f_m}\right) = \lg f_p \left(1 - \dfrac{\sigma_m^+}{\sigma_p^+}\right) = K \lg f_p$

实验表明，当以甲苯进行反应时，$\lg f_p$与$\lg\left(\dfrac{f_p}{f_m}\right)$之间是符合该直线关系式的，如图9-1所示。而邻位与对位之间是不符合这样的直线关系的，这就进一步证明了邻位取代存在着空间效应。

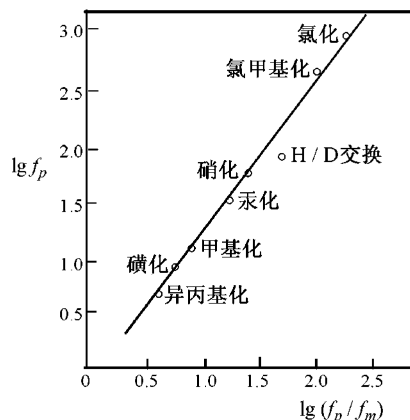


图9-1

(3) Taft方程

在Hammett方程中，由于没有充分考虑空间因素的影响，因此不适合于脂肪族体系和邻位取代芳香体系。20世纪50年代，R. W. Taft以酯的水解反应为模型，系统研究了脂肪族酯类和邻位取代芳香族酯类化合物的反应规律，提出了一个表示极性效应和空间因素对反应活性影响的关系式，即**Taft方程**，其一般表达式为：

$$\lg(k/k_0) = \sigma^* \rho^* + \delta E_S$$

式中　σ^*——取代基的极性效应常数(以—CH_3为标准基团)；

ρ^*——反应对极性效应的敏感性；

E_S——取代基的空间效应参数；

δ——反应对空间效应的敏感性[通常以酯类反应的δ=1.00(25℃)]。

现将脂肪族体系中部分取代基的σ^*和E_S值列于表9-7中。

表9-7　脂肪族体系某些取代基的E_S值和σ^*值

取代基	E_S	σ^*	取代基	E_S	σ^*
H	+1.24	+0.49	t-C_4H_9	−1.54	−0.30
CH_3	0.00	0.00	$(C_6H_5)(C_2H_5)CH$	−1.50	
C_2H_5	−0.07	−0.10	$(C_2H_5)_3C$	−3.81	
n-C_3H_7	−0.36	−0.12	$ClCH_2$	−0.24	+1.05
n-C_4H_9	−0.39	−0.13	$BrCH_2$	−0.27	+1.03

（续表）

取代基	E_S	σ^*	取代基	E_S	σ^*
i-C_3H_7	−0.47	−0.19	ICH_2	−0.37	+0.85
$C_6H_5CH_2$	−0.38	+0.22	Cl_2CH	−1.54	+1.94
环-C_5H_9	−0.51	−0.28	F_3C	−1.16	
环-C_6H_{11}	−0.79	−0.17	Cl_3C	−2.06	+2.65
i-C_4H_9	−0.93	−0.13	Br_3C	−2.48	
环-$C_6H_{11}CH_2$	−0.98	−0.06	CH_3OCH_2	−0.19	+0.52
$(C_6H_5)(CH_3)CH$	−1.19	+0.11			

由表 9－7 可见，取代基是以甲基为标准的，当 $\sigma^*>0$ 时，取代基是比甲基强的吸电子基；当$\sigma^*<0$时，取代基是比甲基强的供电子基。

从表 9－7 的有关数据还可以看出：σ^* 值一般具有一定的加和性，例如：当 CH_3 中的一个 H 原子被一个 CH_3 取代后，CH_3CH_2 的 σ^* 值减少 0.1；若两个 H 原子被两个 CH_3 取代，$(CH_3)_2CH$ 的 σ^* 值减少 2×0.1。再如 $C_6H_5CH_2$ 的 σ^* 值为 0.22，当其一个 H 原子被一个 CH_3 取代后，$(C_6H_5)(CH_3)CH$ 的 σ^* 值为＋0.22－0.1＝＋0.12。在邻位或对位取代苯中，若存在两个以上的取代基，它们的 σ^* 值通常也可以加和在一起，但若取代基之间相互作用（特别是这种作用依赖于所发生反应的性质时），这种加和则会发生一定的偏差。

Taft 还系统地研究了邻位取代苯甲酸酯中邻位取代基的 σ^* 值和 E_S值，如表 9－8 所示。

表 9－8　邻位取代苯甲酸酯中某些邻位取代基的 E_S 值和 σ^* 值

取代基	E_S	σ^*	取代基	E_S	σ^*
OCH_3	0.99	−0.39	Cl	0.18	0.20
OC_2H_5	0.90	−0.35	Br	0.01	0.21
CH_3	0	−0.14	I	−0.20	0.21
H		0	NO_2	−0.75	0.78
F	0.49	0.24	C_6H_5	−0.90	—

进一步分析表 9－8 中的 E_S值，我们会发现它们与取代基的范半径呈线性关系，且与极性效应无关，如表 9－9 所示。

表 9－9　邻位取代苯甲酸酯中某些邻位取代基的 E_S 值与范氏半径的关系

取代基	E_S-E_S(F)	范氏半径/pm（与 F＝135pm 比较）	$\sigma^*-\sigma^*(F)$
F	(0)	(0)	(0)
Cl	−0.31	0.45	−0.04
Br	−0.48	0.60	−0.03
CH_3	−0.49	0.65	−0.41
I	−0.69	0.80	−0.03

由表可见，E_S值与取代基的大小有关，是取代基有效体积的标志。

9.2　芳香族亲核取代反应

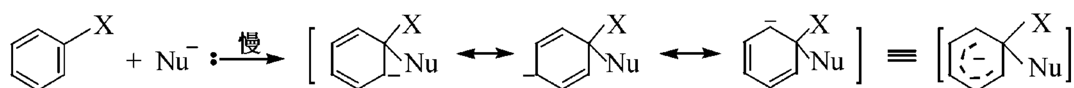
亲核取代反应是脂肪族化合物中的典型反应，且容易进行；但在芳香族化合物中亲核取代反应却难以进行，即便发生也往往需要较为苛刻的反应条件。在芳环上能成功进行亲核取代的反应大体上有三类：离去基团被其邻位或对位上的吸电子基团所活化的反应；强碱催化并以苯炔为中间体的反应；重氮盐的重氮基被亲核试剂置换的反应。

芳环上的亲核取代反应主要按三种反应机理进行，对于一个具体反应究竟按哪种机理进行，将视具体情况而定。

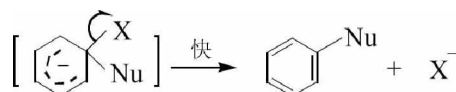
9.2.1　加成-消除机理

芳环上的亲核取代反应大多数都是按**加成-消除机理**（S_NAr2 机理）进行的，它包括以下两步。

第一步：



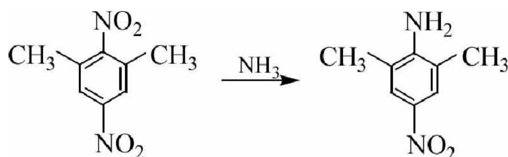
第二步：



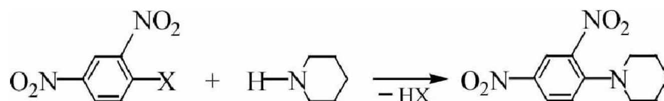
在通常情况下，第一步是决定反应速率的关键步骤。该机理类似于芳香族亲电取代反应中的芳基正离子机理，同时又与饱和碳原子的亲核取代反应中的 S_N2 机理相似，故称之为 S_NAr2机理。因为它是双分子反应，但为了与饱和碳原子上新键的形成和旧键的断裂是同时进行的 S_N2 机理加以区别，该机理通常又称为加成-消除机理（参见 4.2.1）。

如果该机理是正确的，我们可以做以下预言。

其一，吸电子基团的存在可以加速这类取代反应，例如：1，3-二甲基-2，5-二硝基苯与氨作用时，只有 2-位的硝基被取代，其原因在于两个甲基的存在使得 2-位的硝基不能与苯环共处一个平面（即硝基中氮-氧双键中的 p 轨道与苯环的共轭遭到破坏），故 2-位硝基的吸电子效应难以通过苯环传递到 5-位的硝基上而使其活化；但 5-位上的硝基却可以活化 2-位的硝基，因此 2-位的硝基被氨基取代。



其二，改变离去基团对反应速率不会有大的影响。可以通过下面的反应予以说明：

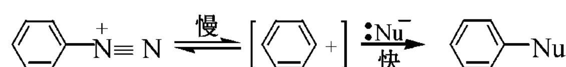


当 X=—Cl、—Br、—I、$PhSO_2$—、p-$O_2NC_6H_4O$—等基团时，它们彼此间的速率差别并不是很大，大约仅为五倍，这说明决定反应速率的关键步骤不是 C—X 键的断裂，否则反应的相对速率将出现很大的差别，且离去基团的离去能力越强反应速率越快。

当然，我们也不能认为离去基团对反应速率没有任何影响(即反应速率都相同)，因为 X 的性质也会影响亲核试剂进攻的速率。例如当 X=F 时，其相对反应速率为 3 300(X=I 时相对反应速率为 1)，这刚好说明在两步机理中第一步是决定反应速率的关键步骤。因为 F 具有很强的—I 效应，使与其直接相连的苯环上的碳原子的电子云密度降低，从而有利于亲核试剂的进攻，同时，由于 F 很强的—I 效应，使生成的碳负离子趋于稳定而容易生成。

9.2.2 S_NAr1 机理

按这种机理进行的反应很少，某些芳香族重氮盐的重氮基被取代的反应则是按 S_NAr1 机理进行的重要反应。



$-N_2^+$ 是一个非常好的离去基团，且离去后生成了稳定的 N_2 分子。反应的第一步是重氮盐分解成苯基正离子，由于其正电荷所处的 sp^2 杂化轨道与苯环的 π 轨道垂直，正电荷得不到分散，因此稳定性较差，难以生成，故这步反应很慢，是决定反应速率的关键步骤。

关于 S_NAr1 机理可由下列事实证明：

1)动力学研究表明，反应速率对重氮盐为一级反应，而与亲核试剂的浓度无关，即：

$$v = k[ArN_2^+]$$

2)反应的第一步为可逆裂解反应，当用标记化合物 $Ar^{15}N^+\equiv N$ 进行反应时，在回收的原料中，不仅含有 $Ar^{15}N^+\equiv N$，同时还含有 $ArN^+\equiv N^{15}$，说明后一个化合物必定是氮从环上裂解后再重新连接在环上而形成的，即第一步反应是可逆的。

3)在重氮盐的水解过程中加入高浓度的卤素盐类，则有芳基卤化物生成，但反应速率与加入盐的浓度无关。

4) 环上取代基对反应速率的影响与单分子裂解时的反应速率相一致。

9.2.3 消除-加成机理(苯炔机理)

某些芳香族亲核取代反应是按苯炔机理进行的(参见 4.6)。

9.2.4 影响亲核取代反应的因素

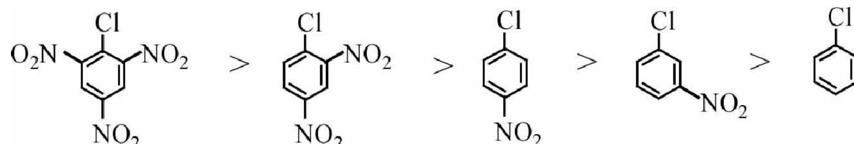
(1) 反应物结构的影响

芳环上的亲核取代反应按哪种机理进行及反应进行的难易程度均与反应物的结构有着密切的关系。

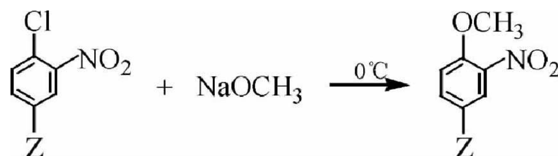
1) 加成-消除机理(S_NAr2 机理)进行的亲核取代反应　当环上有吸电子基团时(特别是离去基团的邻位和对位)，有利于反应的进行；有供电子基团时则不利于反应的进行。这是因为：处于离去基团邻位和对位的吸电子基团，一方面可以通过电子效应的影响，使与离去基团直接相连的碳原子上的电子云密度降低，从而有利于亲核试剂的进攻；另一方面又能分散苯环上的负电荷，使反应中间体碳负离子趋于稳定，致使反应活性增加。

相反，处于离去基团邻位和对位的供电子基团，不仅电子效应不利于亲核取代，而且生成的中间体碳负离子的稳定性也较差，故反应速率减慢。

上述影响随取代基的增多而加大，例如，下列化合物进行亲核取代反应的活泼顺序是：



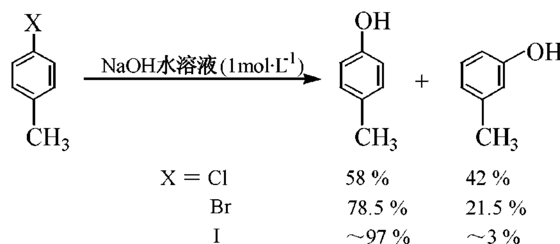
另外，处于离去基团邻位和对位的取代基不同，其活化或钝化的程度不同，因而表现出的反应速率也不同。



Z：	NO	NO_2	CN	CHO
相对反应速率%	5.22×10^6	6.73×10^5	3.81×10^4	2.02×10^4

* 与 Z＝H 时的相对速率比较。

值得注意的是：离去基团邻位和对位有供电子基团时，不仅可使按加成-消去机理进行的亲核取代反应受阻，甚至可以改变反应机理——使相当部分按消去-加成（苯炔）机理进行。两种机理的比例与离去基团有关，通常情况下，离去基团的离去能力增强，按加成-消去机理进行反应的比例减小，例如



反应物结构不同对反应活性的影响，除电子效应外，空间效应亦起一定的作用。一般说来，离去基团的邻位有一个取代基往往会加速亲核取代反应的进行，这种影响以邻位取代的对硝基氟苯较为明显，如表 9－10 所示。

表 9－10　氟被亲核试剂进攻时邻位基团的影响

（F-苯环（邻位 Z，对位 NO_2）＋ Nu^- $\xrightarrow[CH_3OH]{0℃}$ Nu-苯环（邻位 Z，对位 NO_2））

Nu^-	Z（相对反应速率）		
	H	CH_3	Br
OH^-	1	1	1
OCH_3^-	36	23	47
SCH_3^-	48	208	298

然而，当离去基团的两个邻位都有取代基时，其亲核取代反应速率则因空间效应的影响而减慢。

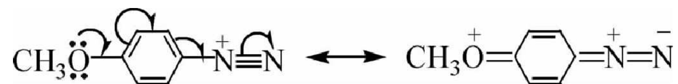
另外，若活化基团的两个邻位都有取代基，在某种情况下，也会因空间效应使反应速率减慢，如 4-硝基溴苯与 1，3-二甲基-2-硝基-4-溴苯相比，溴被取代的相对反应速率为 40：1，其原因就在于两个甲基的空间阻碍作用，使 2-位的硝基不能与苯环共处一个平面（即硝基中氮-氧双键中的 p 轨道与苯环的共轭遭到破坏），致使硝基的吸电子共轭效应不复存在的缘故。

2）按 S_N1 机理进行的亲核取代反应　当芳环上有吸电子基存在时，重氮盐的分解将使反应速率减慢；当有供电子基存在时，若取代基处于间位将提高反应速率，而处于对位则降低反应速率[5]，如表 9－11 所示。

表 9－11　取代基对苯重氮盐在水中于 28℃ 的 S_N1 分解速率的影响

取代基	$10^7 k_1/s^{-1}$		
	o-	*m*-	*p*-
OH	6.8	9100	0.93
OCH_3	—	3400	0.11
C_6H_5	1100	1700	37
CH_3	3700	3400	91
H	740	740	740
COOH	140	410	91
SO_3^-	91	150	42
Cl	0.14	31	1.4
NO_2	0.37	0.69	3.1

由表 9－11 可见，处于邻位和对位的供电子基团，对分解速率的影响较为复杂。当供电子基团处于邻位时，虽然取代基的电子效应和空间效应都在起作用，但空间效应起主导作用。如邻位上的 $-CH_3$ 和 $-C_6H_5$ 因其空间效应迫使 N_2 基团离去，从而提高了分解速率。然而，当供电子基团处于对位时，则因其可以通过供电子共轭效应与重氮基共轭，使碳-氮键的双键性质增加，导致碳-氮键难以断裂，形成苯基正离子的速率减慢（注意：某些供电子基处于邻位时亦是如此），如



至于吸电子基团，无论处于哪个位置，都将因其使苯环的电子云密度降低，而使苯重氮盐的分解速率减慢。

影响按苯炔机理进行亲核取代反应的因素讨论参见 4.6。

（2）离去基团的影响

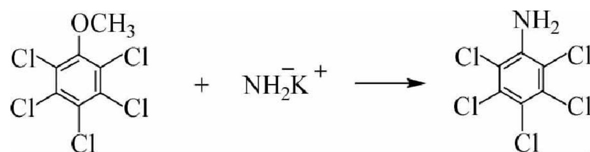
在芳香族亲核取代反应中，离去基团离去能力的大致顺序为：



$F > NO_2 > OTs > SOPh > Cl、Br、I > N_3 > {}^+NR_3 > OAr、OR、SR、SO_2R、NH_2$

值得注意的是，离去基团的离去能力不仅与生成的负离子中间体有关，还与亲核试剂的性

质有关。例如，五氯苯甲醚与氨基钾作用，反应底物中唯一的一个甲氧基优先于五个氯而被取代，生成五氯苯胺。

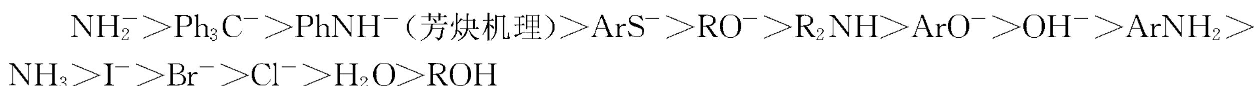


在卤素中，F 是比其他卤素更好的离去基团，其他卤素的活性颇为接近，它们的活性次序通常为 Cl>Br>I，但也不是一成不变的。

在 S_NAr2 机理中，离去基团离去能力的次序与 S_N1 或 S_N2 机理截然不同。这是因为在 S_NAr2机理中第一步通常是反应速率的决定步骤，而在这步反应中强－I 基团的存在有利于反应的进行，这就解释了在反应按 S_NAr2 机理进行时 F 和 NO_2为什么是很好的离去基团。然而，当反应按苯炔机理进行时，F 则成为卤素中最差的离去基团。

(3) 亲核试剂的影响

由于试剂亲核性的强弱次序会因反应底物和反应条件的不同而异，因此很难确立一个固定不变的亲核性次序，但可以提出一个综合的大致顺序


$NH_2^- > Ph_3C^- > PhNH^-$(芳炔机理)$> ArS^- > RO^- > R_2NH > ArO^- > OH^- > ArNH_2 >$
$NH_3 > I^- > Br^- > Cl^- > H_2O > ROH$

值得注意的是：CN^-对于脂肪族体系来说是亲核试剂；但对芳香族体系来说除个别情况外，不能作为亲核试剂。

习　题

9－1 将下列化合物按与亲电试剂反应的活性递减的顺序排列。

(1) C_6H_5Cl　(2) $C_6H_5CH_3$　(3) $C_6H_5OCH_3$　4) $C_6H_5N(CH_3)_2$

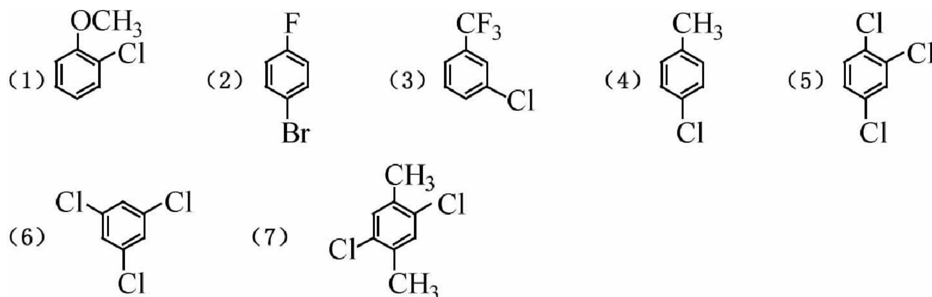
(5) $C_6H_5\overset{+}{N}(CH_3)_3$　(6) $C_6H_5NO_2$　(7) $C_6H_5COOCH_3$　(8) $C_6H_5OCOCH_3$

9－2 下列化合物按与亲核试剂 OH^- 反应的活性递减的顺序排列。

(1) C_6H_5Cl　(2) m-$NO_2C_6H_4Cl$　(3) p-$NO_2C_6H_4Cl$

(4) 2,4-二硝基氯苯　(5) C_6H_6

9－3 预测下列化合物用 NH_2^- 处理时的主要产物。

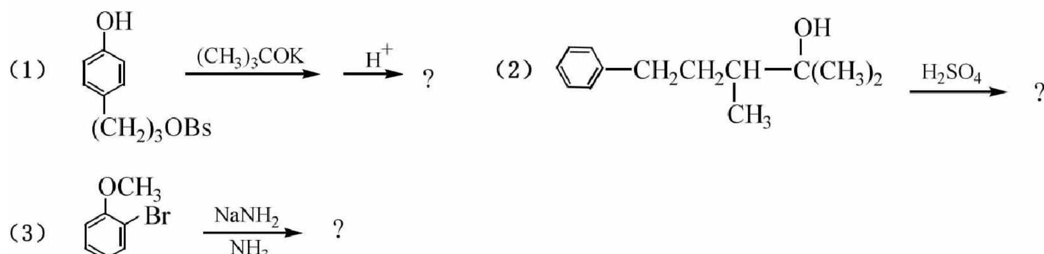


9－4 试求出甲苯在 25℃醋酸溶液中进行硝化反应和氯化反应的分速率因数 f_m，f_p 以及产物中对位异构体和间位异构体的百分含量。(已知：甲苯硝化反应的反应常数 $\rho^+ = -6.0$，甲苯氯化反应的反应常数 $\rho^+ = -10.1$)

9－5 叔丁苯、异丙苯、乙苯、甲苯分别用混酸硝化，其邻/对位产物的比值分别为 0.22、0.48、0.93、1.57。从

邻/对位产物的比值看，叔丁苯邻位取代活性明显降低，请问这是因取代基对苯环上电子云密度的影响所造成的吗？

9-6 预测下列反应的产物，并写出反应机理。



9-7 解释下列现象：

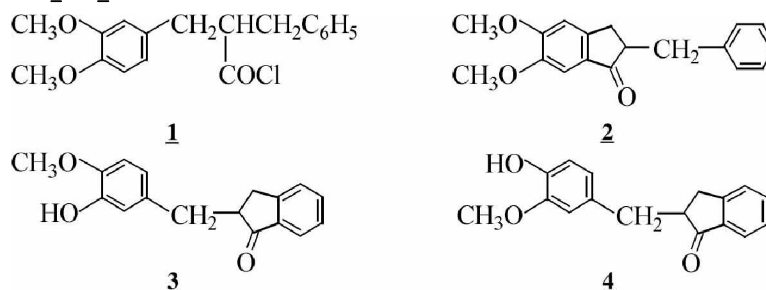
(1) 萘进行磺化所得一元取代产物的结构，取决于反应温度。

(2) 乙酰苯胺硝化时，硝基进入4-位，而2,6-二甲基乙酰苯胺硝化时，硝基进入3-位。

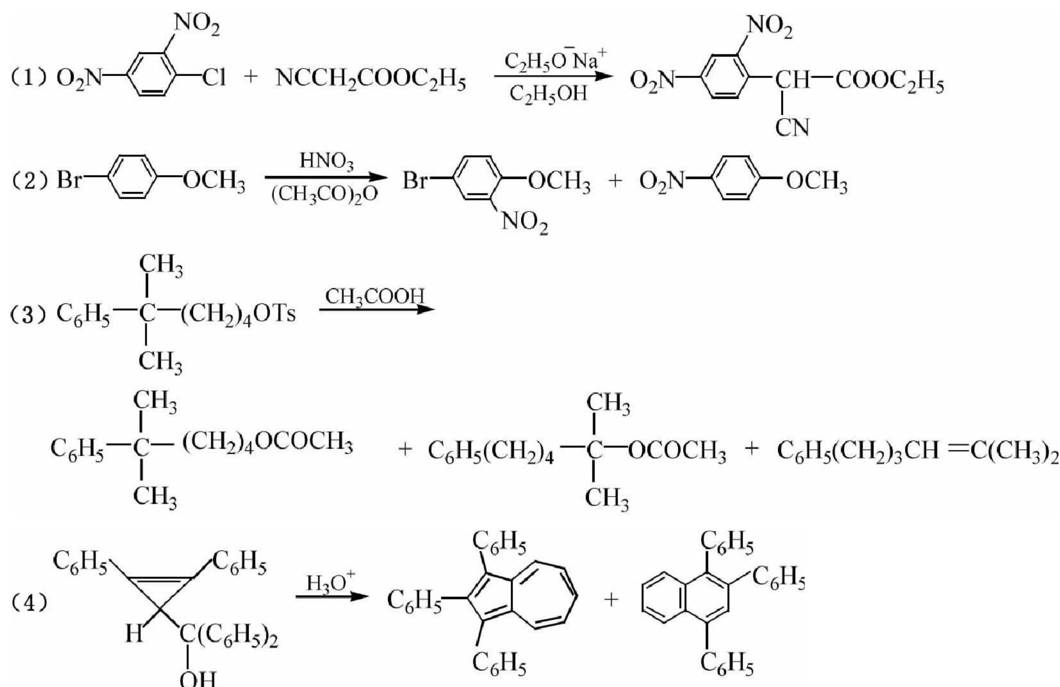
(3) $PhNMe_2$ 用浓硝酸和浓硫酸的混合物进行硝化，主要得到间硝基产物，但在较弱的酸性条件下硝化，则得到邻、对位产物。

9-8 在有机锂化合物和 $NaNH_2$ 引起的消除-加成反应中，离去基团的活性次序有所不同，前者为 F>Cl>Br>I，而后者为 Br>I>Cl≫F。试解释所用碱的性质为什么会影响到离去基团的活性次序？

9-9 在 CH_2Br_2 中用 1mol 的 $AlBr_3$ 处理化合物**1**，可得到唯一的产物**2**，产率为78%；若用 3mol 的 $AlBr_3$ 处理，则得到化合物**3** 和**4**，总收率可达97%。试解释之。



9-10 写出下列反应的反应机理



参 考 文 献

[1] Hammett L P. *Physical Organic Chemistry*, 2nd, ed. New York: Mcgraw-Hill Book Company, **1970**: 172.

[2] Zollinger H. *Helv Chim Acta*, **1955**, *38*: 1597, 1617, 1623.

[3] Olah, G A, Schlosberg R H, et al. *J Amer Chem Soc*, **1972**, *94*:2034.

[4] a) Olah G A, Kuhn S J. *J Amer Chem Soc*, **1964**, *86*:1067. b) Arnett E M, Klingensmith G B. *J Amer Chem Soc*, **1965**, *87*: 1023. c) Perrin C L, Skinner G A. *J Amer Chem Soc*, **1971**, *93*:3389. d) Hahn R C, Groen M B. *J Amer Chem Soc*, **1973**, *95*: 6128.

[5] Ingald C K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd, ed. The George Banta Company, Inc, **1969**:387.

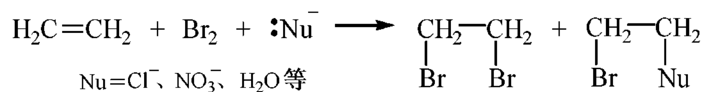
10 碳-碳重键的加成反应

碳-碳重键(C═C 和 C≡C)的加成反应是涉及不饱和化合物的两个重键碳原子重新杂化($sp^2 \rightarrow sp^3$或 $sp \rightarrow sp^2 \rightarrow sp^3$)的有关过程,最终生成稳定的加成产物。其加成反应的基本途径有四种:亲电加成、亲核加成、自由基加成和环加成。其中,前三种途径为两步反应,首先是亲电试剂、亲核试剂或自由基进攻重键碳原子,分别生成碳正离子、碳负离子和自由基中间体,然后生成的中间体再分别与负离子、正离子或自由基(或中性分子)反应,完成整个加成过程。第四种途径是试剂同时进攻两个重键碳原子,它是一步完成的协同反应,故又称为协同加成。至于反应按哪种途径进行,取决于反应底物、进攻试剂的性质和反应条件。本章只介绍碳-碳重键的亲电加成和亲核加成反应。

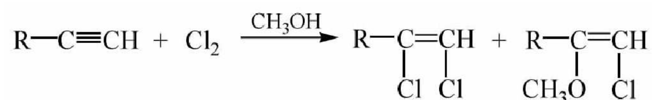
10.1 碳-碳重键的亲电加成反应机理

碳-碳双键是由一个较强的σ键和一个较弱的π键构成的。π电子受原子核的束缚力较小,流动性较大,故比σ电子容易极化。由于π键的存在,它对双键碳原子起着屏蔽作用,从而不利于亲核试剂的进攻,相反,却有利于亲电试剂的进攻,而发生亲电加成反应。

碳-碳重键与亲电试剂的加成反应是分两步进行的,这一结论得到了许多实验事实的支持,如乙烯与溴的加成,如果在反应体系中加入其他亲核试剂,除得到预期产物1,2-二溴乙烷外,还有其他加成物掺杂其中。



再如,炔烃与氯在甲醇溶液中进行加成时,也得到混合加成产物。



上述实验事实都令人信服地说明反应不是按一步机理进行的。否则,在反应产物中就不会有预期外的产物。

另外,动力学研究表明,烯烃与不同亲电试剂的加成表现出两种不同的反应级数,一种是动力学二级反应,另一种是动力学三级反应,下面分别讨论之。

10.1.1 双分子亲电加成反应

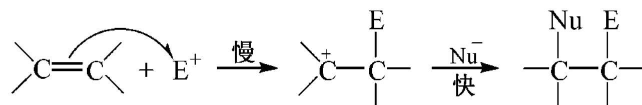
双分子亲电加成反应在动力学上表现为二级反应,用 AdE2(bimolecular electrophilic

addition)表示。其数学表达式为：

$$v=k[\text{烯烃}][E^+]$$

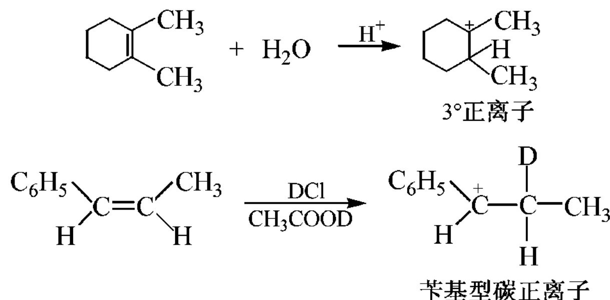
双分子亲电加成反应机理按其反应中间体可分为两种情况——**碳正离子机理**和**鎓离子**(亦称桥离子)**机理**。

(1)碳正离子机理

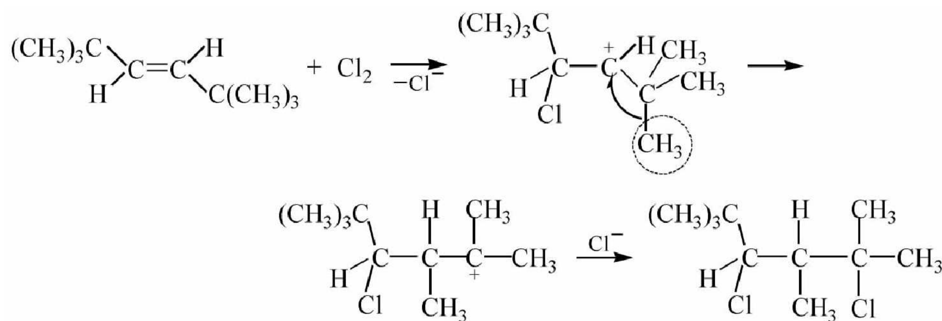


反应的第一步，即亲电试剂 E^+ 加到双键碳原子上生成 σ_{C-E}键是决定反应速率的关键步骤。

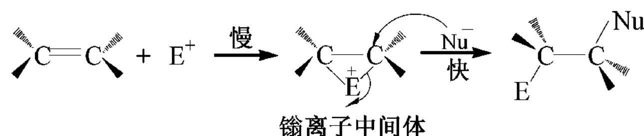
碳正离子机理为下面实验事实所支持。鉴于反应的决速步骤是碳正离子的生成，因此我们可以预料：如果一个反应能生成稳定的碳正离子中间体，那么，该反应就应该属于经过碳正离子中间体的 AdE2 机理，例如，下面两个反应所生成的碳正离子中间体的正电荷均可通过 σ-p超共轭效应和 p-π 共轭效应而得到分散。



可以作为通过碳正离子中间体机理的另一个有利证据是：某些烯烃的加成反应，得到的不是预期的加成产物，而是重排产物。例如，(E)-2,2,5,5-四甲基-3-己烯用氯处理，可以得到经碳正离子中间体重排后的产物 2,2,4,5-四甲基-3,5-二氯己烷[1]。



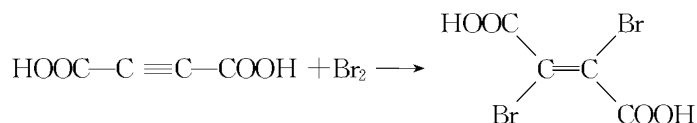
2)**鎓**离子机理



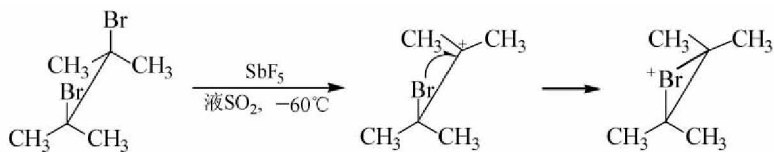
简单烯烃和非共轭烯烃与 Br_2、HOI、INCO、IN_3、RSCl、ArSCl 等亲电试剂的加成，通常被认为是按**鎓**离子机理进行的亲电加成反应。

在双分子亲电加成反应中，**鎓**离子机理亦被许多实验事实所支持，如立体化学(反式加

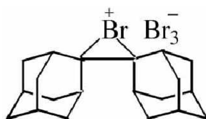
成)、热力学和动力学数据等。例如,早在 1911 年 McKenzie 和 Fischer 就证明了用溴处理马来酸得到 2,3-二溴丁二酸的外消旋混合物,而处理富马酸则得到内消旋化合物。以后又进行了许多类似的实验,均获得类似的结果。对叁键的加成来说,早在 1892 年就已证明是立体选择性的反式加成。如丁炔二酸与溴加成,生成的产物中(*E*)-2,3-二溴丁烯二酸占 70%。



近年来,应用超酸和 NMR 谱已经检测出鎓离子的存在。例如,2,3-二甲基-2,3-二溴丁烷于-60℃、在液体 SO_2 中与 SbF_5 反应,生成离子对。从 NMR 谱所获得的信号表明 12 个氢原子都是等同的,这说明了溴鎓离子的存在。



另外,下面溴鎓离子作为三溴盐已被分离出来,由于其不能被亲核试剂从背后进攻,故该溴鎓离子是稳定的。



值得注意的是:虽然通过鎓离子机理进行的加成反应,其产物为反式加成的结果,但不能认为所有的反式加成产物都是通过鎓离子中间体得到的。

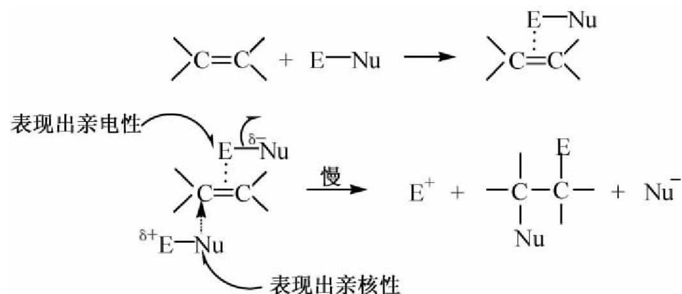
10.1.2 三分子亲电加成反应

三分子亲电加成反应在动力学上表现为三级反应,其数学表达式为:

$$v=k[\text{烯烃}][\text{E}^+]^2$$

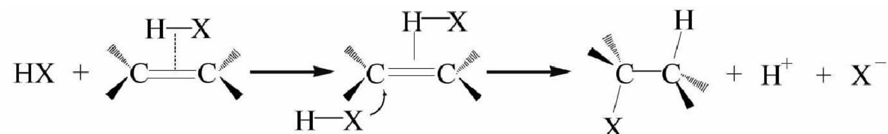
即:对烯烃为一级反应,对亲电试剂则随条件不同而异。它与试剂的浓度、溶剂的极性以及温度有关,例如,亲电试剂的浓度增加,对它可能是二级的,也可能是三级的,若总体上是三级的,且以亲电性为主,那么该反应就是三级的,故将该反应称三分子亲电加成反应,以 AdE3 (trimolecular electrophilic addition)表示。

由于三个分子碰到一起的概率是很小的,因此最可能的加成方式是一分子亲电试剂先与碳-碳双键中的 π 键络合,生成络合物,然后另一分子亲电试剂再从反面进攻,生成反式加成产物。



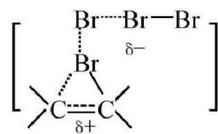
那么,烯烃的亲电加成反应在什么情况下是按 AdE3 机理进行的呢?一般分以下两种情况。

1)当烯烃与 HX 加成时,若生成不太稳定的碳正离子,反应倾向于按 AdE3 机理进行,其反应速率 $v=k$[烯烃][HCl]^2。因为此时需要另一分子 HX 提供 X^- 与之结合,以生成稳定的产物。反应机理可表示如下:

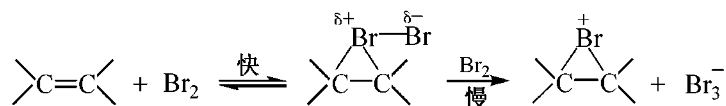


例如:2-甲基-1-丁烯、2-甲基-2-丁烯、1-甲基环戊烯与 HCl 的加成,环戊烯与 HBr 的加成反应都遵循三级反应速率公式[2]。

2)当烯烃与卤素(如:Br_2)加成时,若使用极性小的溶剂或高浓度卤素[2],反应倾向于按 AdE3 机理进行,其反应速率 $v=k$[烯烃][Br]^2。因为此时在过渡状态中,第二个卤素分子可以帮助第一个卤素分子极化。



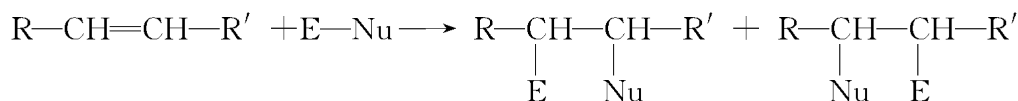
其反应机理可表示如下:



这里应该指出的是:烯烃与 Br_2 或 I_2 的加成反应,在适当条件下可以按 AdE3 机理进行,但与 Cl_2 的加成却只能按 AdE2 机理进行。这是因为 Br_2 或 I_2 可以采用较高的配位数与 π 键配合,而 Cl 原子则不能。

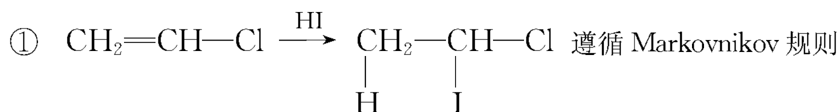
10.2　亲电加成反应的取向

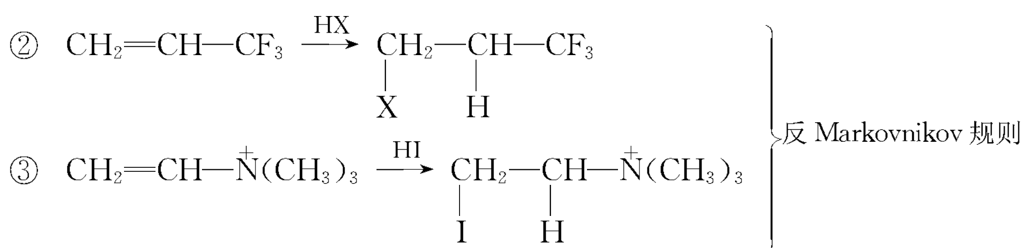
当不饱和烃和亲电试剂均为不对称分子时,就有两种加成可能,即有位置选择性或专一性问题。



(1)电子效应

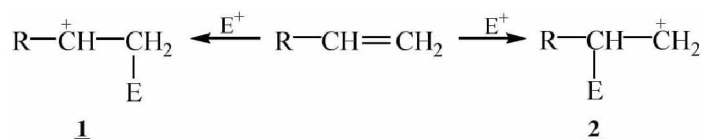
在基础有机化学中已论述过不对称烯烃(或炔烃)与不对称试剂的亲电加成是按 **Markovnikov规则**进行的。但发现有些亲电加成反应似乎并不完全遵循这一规则,例如





然而，从亲电加成的反应机理出发去分析上述实验事实，均可得到合理的解释。

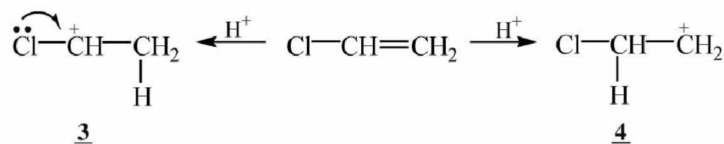
因为不对称烯烃与不对称试剂(如 HX)的加成取向是由决定反应速率的关键步骤——碳正离子中间体来决定的。



中间体碳正离子的稳定性将取决于基团 R 的电子效应。当 R 为供电子基时，碳正离子**1**比**2** 稳定；反之，当 R 为吸电子基时，碳正离子**2** 比**1** 稳定。

由此我们可以对上述反应解释如下：

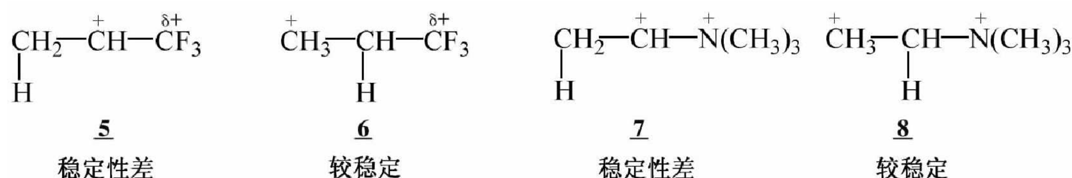
对于例①，反应所以遵循“马氏”规则，是由于亲核试剂 H^+ 与双键加成可能生成两种碳正离子中间体，其中**3** 因氯带有未共用电子对的 p 轨道可与带正电荷的碳原子空的 p 轨道相互重叠，从而使正电荷得到分散，故比**4** 稳定，容易生成。



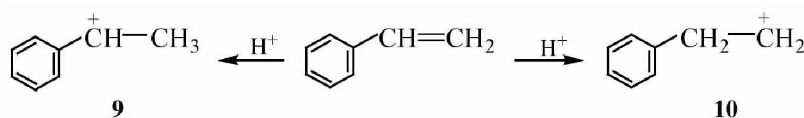
对于例②、例③而言，—CF_3 和 $(CH_3)_3N^+$—强的吸电子诱导效应，使碳-碳双键发生极化，导致 H^+ 加到了含氢较少的双键碳原子上。



而且由此生成的碳正离子**6**,**8** 要比按“马氏”规则加成生成的碳正离子**5**,**7** 稳定，因为后者的正电荷与原来的正电中心邻近，使得整个体系的稳定性降低。



苯乙烯类化合物与卤化氢等不对称试剂加成的取向与上述情况相似，即越稳定的碳正离子越容易生成。



碳正离子**9** 因存在 p-π 共轭效应而使正电荷得到分散，故比碳正离子**10** 稳定。

苯乙烯随着苯环上连有的基团不同，其加成取向也将发生一定变化，如表 10－1 所示。

表 10－1 对位取代苯乙烯与乙硼烷加成的取向

$$Z-C_6H_4-CH=CH_2 \xrightarrow{(BH_3)_2} Z-C_6H_4-CH_2-CH_2(BH_2) + Z-C_6H_4-CH(BH_2)-CH_3$$

Z	%	%
OCH_3	93	7
H	81	19
Cl	73	21
CF_3	66	34

(2) 立体效应

不对称烯烃与不对称试剂加成时，立体效应也起着重要的作用，其影响如表 10－2 所示。

表 10－2 不对称烯烃与某些硼烷的加成取向

硼烷 \ 加成取向 \ 烯烃	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$		$(CH_3)_2C=CHCH_3$		$(CH_3)_2CH(H)C=C(H)CH_3$	
$(BH_3)_2$	6	94	2	98	43	57
$((CH_3)_2CH-CH(CH_3))_2BH$	1	99	—	—	3	97
9-BBN (9-硼二环[3.3.1]壬烷)	<0.1	>99.9	—	>99.8	0.2	99.8

由表 10－2 可见，同一烯烃与不同硼烷的加成取向不同，同一硼烷与不同烯烃的加成取向也不同，其中以 9-硼二环[3.3.1]壬烷的表现尤为突出，这是因为其本身的空间位阻较大造成的。

10.3 影响亲电加成反应活性的因素

不饱和烃的亲电加成反应活性，不仅与其结构有关，还与亲电试剂、反应条件等因素有关。

(1)不饱和烃结构对加成反应活性的影响

在亲电加成反应中，C=C 是电子的给予体，因此，双键上的电子云密度越高，其亲电加成反应速率越快。从反应的过渡状态或活性中间体来看，无论是鎓离子还是碳正离子，都是带正电荷的，因此，若正电荷能得到分散，其反应速率也一定加快。某些烯烃与溴加成的相对速率如表 10－3 所示。

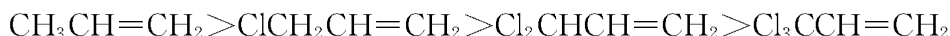
表 10－3　某些烯烃与溴加成的相对速率

（在 CH_2Cl_2 溶液中，－78℃）

化合物	相对速率	化合物	相对速率
$(CH_3)_2C=C(CH_3)_2$	14.0	$CH_2=CH_2$	1.0
$(CH_3)_2C=CHCH_3$	10.4	$CH_3CH=CHCOOH$	0.26
$(CH_3)_2C=CH_2$	5.53	$CH_2=CHBr$	0.04
$CH_3CH=CH_2$	2.03	$CH_2=CHCOOH$	0.03

由表 10－3 可见，当双键碳原子连有供电子基团时，不仅能使 C=C 双键上的电子云密度增加，而且能使中间体的正电荷得到分散，降低了反应所需的活化能，从而加速反应的进行。供电子基团的数目越多，供电子能力越强，反应速率也越快（但不是按比例增加）。

相反，当双键碳原子连有吸电子基团时，随其数目的增多或吸电子效应增强，反应速率减慢，甚至会改变反应机理。一般情况下，若双键碳原子连有三个或四个强吸电子基团时，反应通常是按亲核加成机理进行的。例如，随着丙烯分子中 α-H 原子逐一被电负性较大的氯原子所取代，其亲电加成反应速率依次减慢[4]：



$$CH_3CH=CH_2>ClCH_2CH=CH_2>Cl_2CHCH=CH_2>Cl_3CCH=CH_2$$

而 $F_2C=CF_2$、$(CN)_2C=C(CN)_2$ 这样的取代乙烯则不能发生亲电加成反应，而易进行亲核加成反应。

对于碳-碳叁键而言，尽管其不饱和程度比碳-碳双键大，但亲电加成反应活性通常情况下要比双键差。这不仅是因为叁键的键长较短，核对电子的束缚较牢，提供电子的能力不如双键；还因为其反应中间体中正电荷所处的 p 轨道与 π 键垂直（图 10－1），其正电荷得不到分散，因而不容易形成。

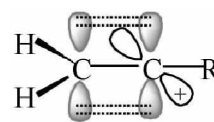


图 10－1

当分子中同时含有双键和叁键（非共轭体系）时，一般情况下，亲电试剂都是加到双键上，而叁键保持不变。但也有例外，例如，叁键处于碳链末端的烯炔类化合物，加 H^+ 时则优先发生在叁键上。

（2）亲电试剂对加成活性的影响

对于一个给定的烯烃，HX 的相对活性次序是：HI>HBr>HCl>HF。

HF 对烯烃的加成最为困难，且在加成时易引发催化聚合。烯烃与 HX 加成，若在非极性溶剂中，HX 无疑是 H^+ 的提供者；然而，在极性溶剂中，特别是羟基溶剂中，H^+ 很可能是由溶剂的共轭酸提供的，如在以 H_2O 为溶剂的反应中 H^+ 是由 H_3O^+ 提供的。

对于一个给定的烯烃，X_2 的相对活性次序是：$F_2>Cl_2>Br_2>I_2$。

F_2 的加成过于猛烈而难以控制，而 I_2 的活性较低，加成较难进行。

对于一个给定的烯烃，混合卤素的相对活性次序是：

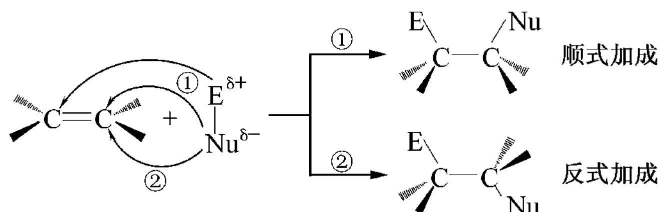


$$ICl>IBr>I_2;\quad BrCl>IBr;\quad BrCl>Br_2$$

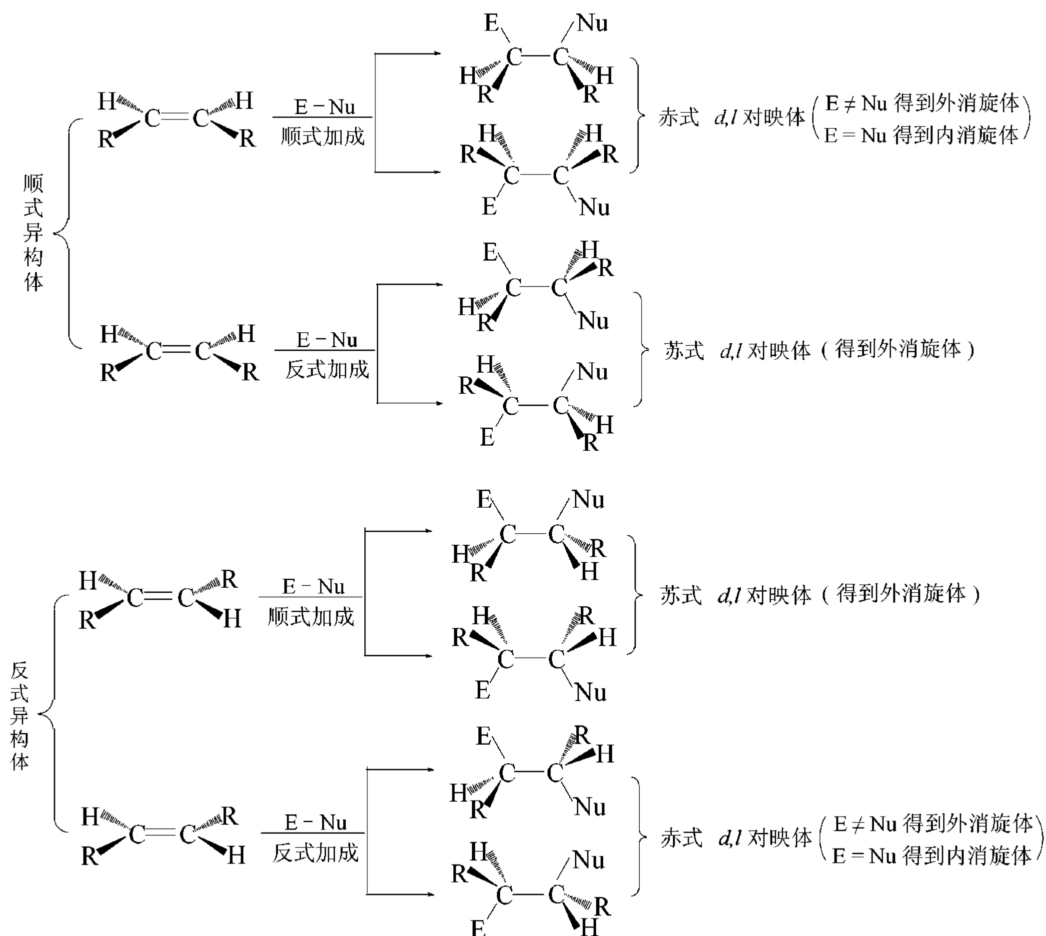
在混合卤素中，电负性小的原子是偶极的正端，电负性大的原子是偶极的负端，由于卤素的电负性是 Cl>Br>I，因此，混合卤素的反应活性次序按上述顺序排列。

10.4 亲电加成反应的立体化学

碳-碳双键的两个碳原子和与其直接相连的四个原子皆位于同一平面。因此，当亲电试剂 E-Nu 与 C=C 双键加成时，作为试剂的两部分 E^+ 和 Nu^- 可以从平面的同侧加成，也可以从平面的异侧加成，前者称为**顺式加成**(syn addition)，而后者称为**反式加成**(anti addition)。



当不饱和碳原子所连的四个基团相同时($R_2C=CR_2$)，E^+ 和 Nu^- 无论按哪种方式加成，其结果都是一样的。然而，当不饱和碳原子所连的四个基团不完全相同时(RCH=CHR)，加成方式不同，就会得到不同的互为立体异构体的产物，如下式所示：

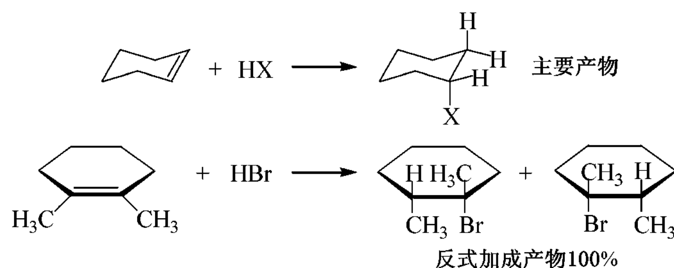


烯烃加成的立体选择性与试剂的性质、烯烃的结构、反应条件等因素有关。

10.4.1 烃基结构的影响

碳-碳双键与 HX 加成时，其立体选择性与烯烃的结构有关。

1)非共轭烯烃与 HX 的加成，以反式加成占优势。1,2-二甲基环己烯、环己烯、1,2-二甲基环戊烯、环戊烯、顺式和反式 2-丁烯等的加成就是这种情况，如

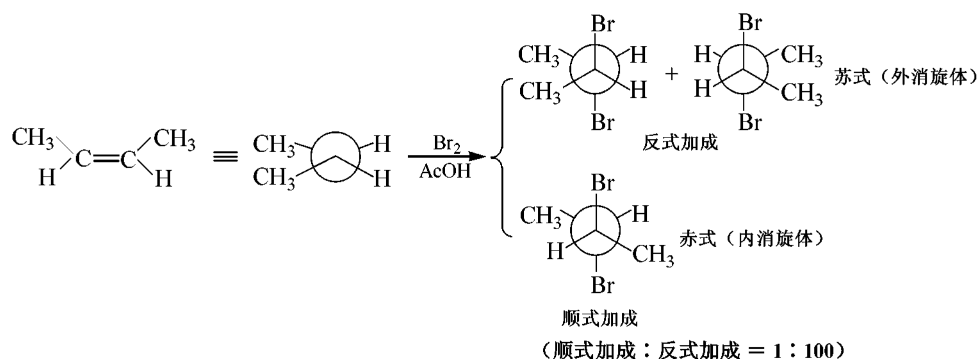


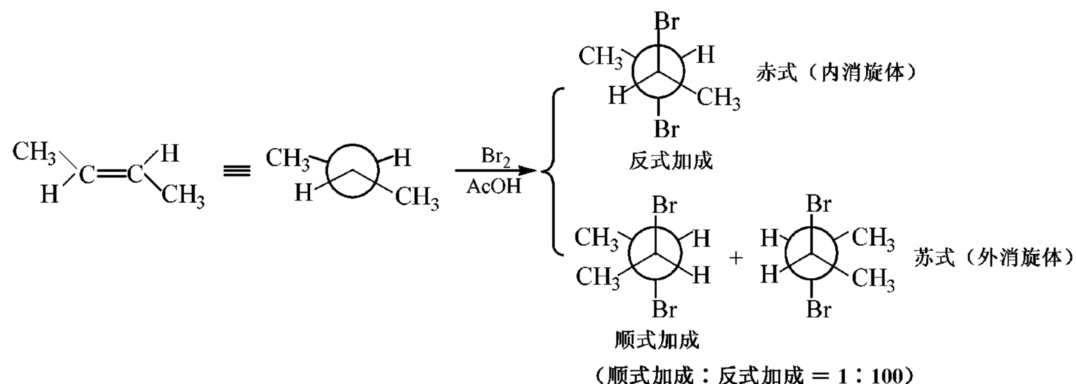
某些烯烃与 HX 加成的立体选择性如表 10－4 所示。

表 10－4 某些烯烃与 HX 加成的立体选择性

烯　烃	卤化氢	立体选择性
1,2-二甲基环己烯	HBr	反式加成
1,2-二甲基环己烯	HCl	取决于温度和溶剂
环己烯	HBr	反式加成
Z-2-丁烯	DBr	反式加成
E-2-丁烯	DBr	反式加成
1,2-二甲基环戊烯	HBr	反式加成
1-甲基环戊烯	HCl	反式加成
降冰片烯(原菠烯)	HBr	顺式且重排
降冰片烯(原菠烯)	HCl	顺式且重排
E-1-苯基丙烯	HBr	顺式/反式＝9/1
Z-1-苯基丙烯	HBr	顺式/反式＝8/1
二环[3.1.0]-2-己烯	DCl	顺式加成
4-叔丁基-1-苯基环己烯	DCl	顺式加成

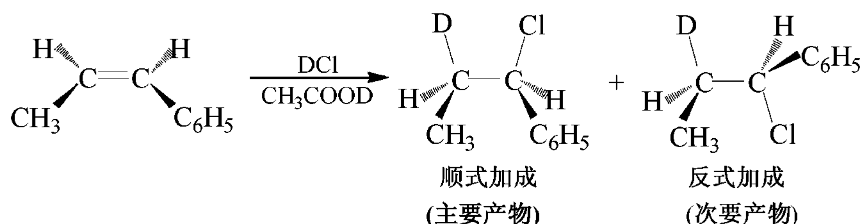
卤素与烯烃的加成基本上也是反式加成，其中以 Br_2 的选择性最强，而 Cl_2 略差一些。例如 Br_2 与顺式和反式 2-丁烯的加成



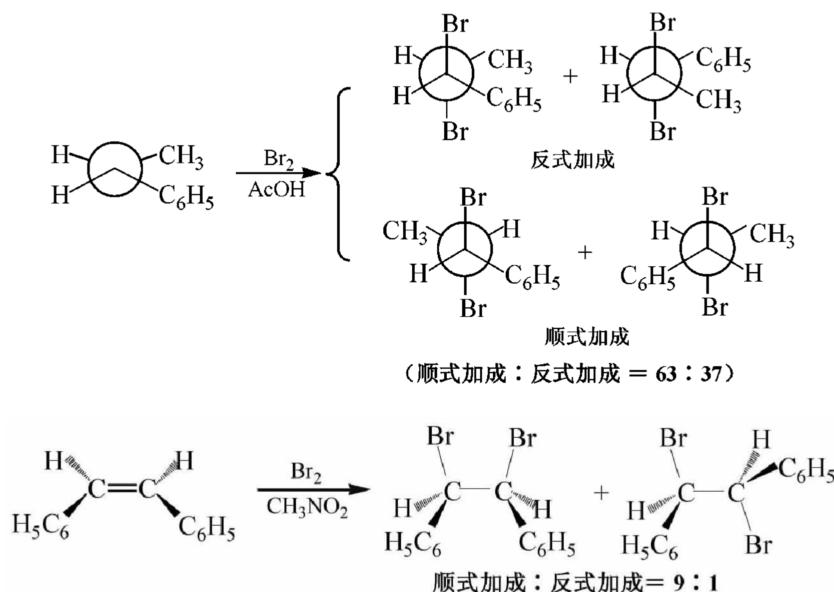


这是因为对于中间体为环状鎓离子的反应，第二步 Nu^- 总是从背面与不饱和碳原子结合，且与两个不饱和碳原子结合的概率均等，故顺式异构体得到苏式的外消旋体，而反式异构体得到赤式的内消旋体。

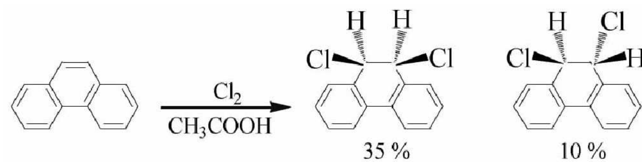
2）当双键与一个能稳定碳正离子中间体的基团共轭时，顺式加成趋势明显增加。如：顺式和反式-1-苯基丙烯、4-叔丁基-1-苯基环己烯与 HX 加成，主要得到顺式加成产物。这是因为在这些反应中生成的苄基碳正离子，不仅其正电荷可以通过 p-π 共轭效应分散到苯环上而得到稳定，而且还可以与 X^- 形成离子对，并在分子的同一侧，这样 X^- 便就近从同侧与 C^+ 结合，生成顺式加成产物。



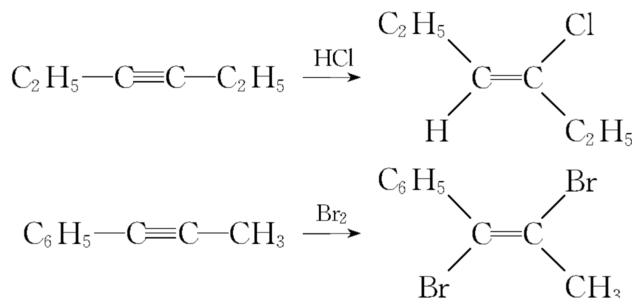
卤素与烯烃的加成亦是如此。如：顺-1-苯基丙烯与 Br_2 加成，其顺式加成产物的比例增加，而且这种影响随苯基的增多而增大。



某些芳烃与卤素的加成反应，通常亦是以顺式加成为主，如

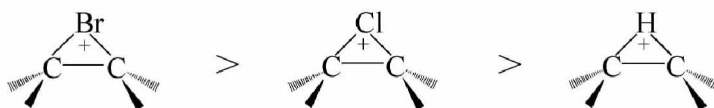


碳碳叁键的加成通常也是反式加成为主，如



10.4.2　亲电试剂的影响

不同亲电试剂与 C=C 双键化合物的加成，其立体选择性也不一样。例如：*E*-1-苯基丙烯分别与 Br_2、Cl_2和 HBr 加成，其反式加成产物分别为 88%、33%和 12%。这是因为环状鎓离子的相对稳定性次序是



越是稳定的鎓离子在反应过程中越容易生成，进攻试剂从鎓离子背后与不饱和碳原子结合生成反式加成产物的比例越大。由于 Cl 的电负性比 Br 大，故生成氯鎓离子中间体要比溴鎓离子困难。而氢鎓离子中间体通常认为是很难形成的，所以反式加成产物相当少。

除卤素与 C=C 双键化合物的加成外，还有一些试剂与 C=C 双键化合物的加成也被认为是按鎓离子机理进行的，且得到反式加成产物，如表 10-5 所示。

表 10-5　某些亲电试剂与烯烃加成举例

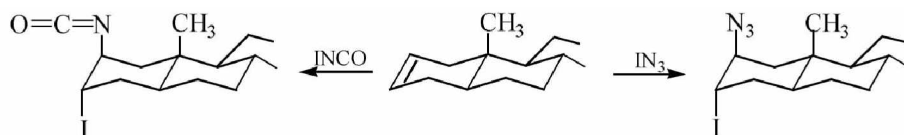
亲电试剂(制备)	位置选择性的控制因素	脂肪体系的立体选择性	加成产物
I÷N=C=O($AgCNO$，I_2)	电子效应	反式加成	R—CH—CH—R I　NCO
Br÷N=N=N(HN_3，Br_2)	电子效应	反式加成	R—CH—CH—R Br　N_3
I÷N=N=N(NaN_3，ICl)	电子效应	反式加成	R—CH—CH—R I　N_3
O=N÷Cl	电子效应		R—CH—CH—R ‖　| HON　Cl

（续表）

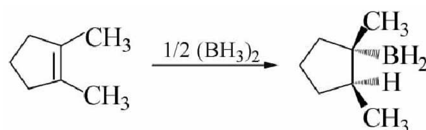
亲电试剂（制备）	位置选择性的控制因素	脂肪体系的立体选择性	加成产物
$O{=}N\div O_2CH\left[\begin{matrix}(CH_3)_2CHCH_2CH_2ON{=}O,\\ HCOOH\end{matrix}\right]$	电子效应	反式加成	R—CH—CH—CH—R ‖　　　　　│ HON　　　O_2CH
RS÷Cl	空间效应	反式加成	R—CH—CH—R │　　│ RS　　Cl
$N{\equiv}CS\div SC{\equiv}N[Pb(SCN)_2,Br_2]$	电子效应	反式加成	R—CH—CH—R │　　│ N≡CS　SC≡N

表 10－5 中的位置选择性的控制因素是指：当鎓离子中间体具有不对称结构时，下一步的亲核进攻开环就存在选择性问题。一般说来，鎓离子中间体的开环总是受控于电子效应，此时亲核试剂将进攻鎓离子中间体中正电荷较为集中的碳原子而完成加成反应；然而，桥键较为牢固且多数正电荷集中在杂原子（如硫原子）时，鎓离子中间体的开环受控于空间效应，此时亲核试剂将进攻鎓离子中间体中取代基少的碳原子而完成加成反应。

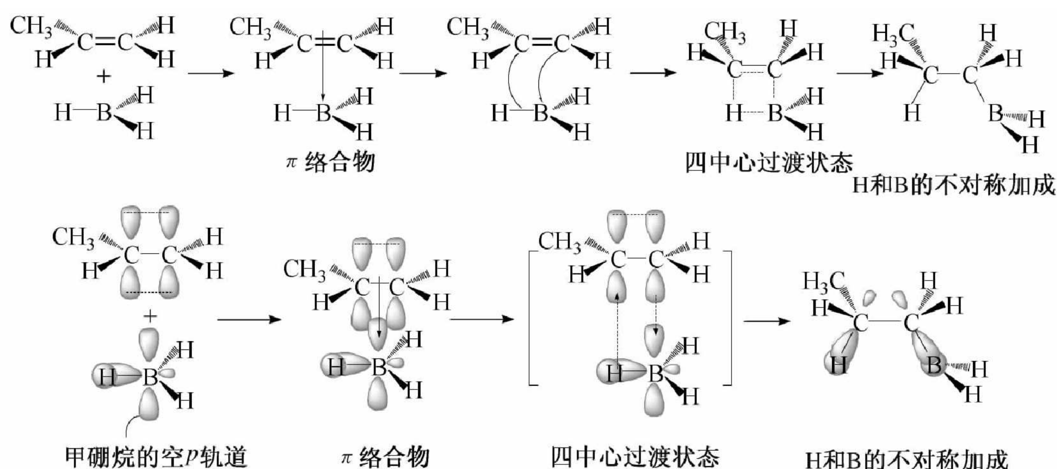
桥环烯烃的加成是以双直立式完成反应的，如



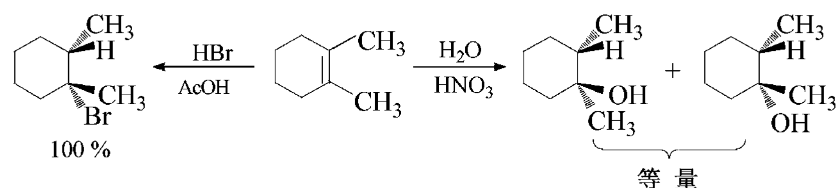
虽然反式加成是烯烃亲电加成重要的立体化学特征，但并不是说烯烃就不能发生顺式加成，烯烃的硼氢化反应就是顺式加成的典型例子，如



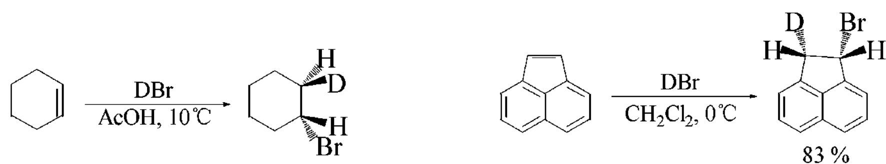
硼氢化反应的顺式加成机理通常被认为是：烯烃首先向硼烷空的 p 轨道提供电子，生成 π 络合物，进而形成四中心过渡状态（注意：电负性是 H>B），最后转化成产物[5]。



亲电试剂为 H^+ 时，因其难以形成环状中间体，因此，烯烃与 HX 的加成可以是顺式加成、反式加成或非立体选择性加成，如

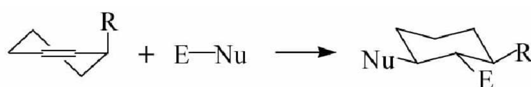


再如：DBr 与环己烯反应主要按反式加成进行，然而与苊烯（又称萘嵌戊烯）反应则主要按顺式加成进行。

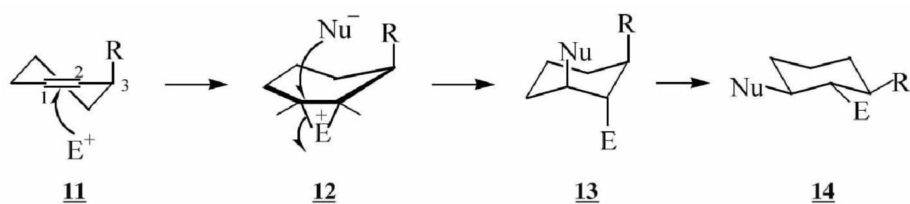


10.4.3 立体效应的影响

对于开链烯烃来说，亲电试剂从 π 键所在平面的哪一边进攻，结果都是一样的。但对于环状化合物来说，由于键的旋转受到限制，就可能因某些取代基的立体效应，对亲电试剂从双键某一方的进攻带来困难，甚至难以发生反应，例如

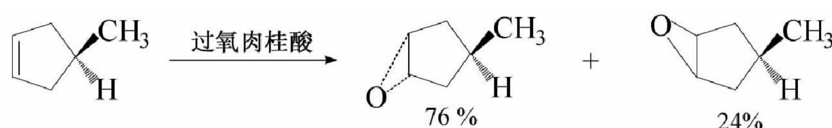


该反应的机理如下：

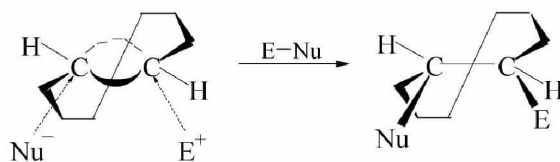


当亲电试剂 E^+ 与反应底物**11** 作用时，由于受 3 位 a 键上取代基 R 立体障碍的影响，E^+ 只能从环平面的下方进攻，形成环状鎓离子中间体**12**，这样，亲核试剂 Nu^- 就只能从环平面的上方与**12** 结合，生成加成基团都在 a 键上、不稳定的**13**，进而通过环的翻转，转化成取代基均在 e 键上的稳定构象**14**。

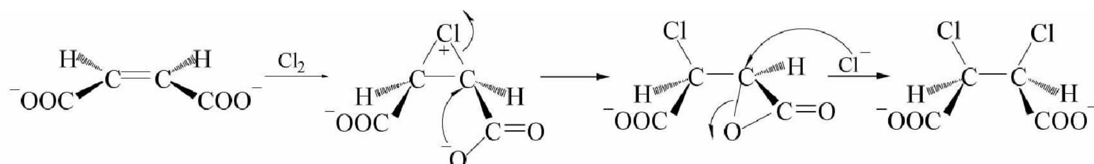
再如：4-甲基环戊烯的环氧化反应，因甲基位于环平面的上方，氧原子则主要从空间位阻较小的环平面下方进攻双键而完成反应。



反式环辛烯亲电加成亦得到顺式加成产物——反-1,2-二取代环辛烷。其原因在于双键的后面有一个碳环，亲电试剂只能从双键的前面与不饱和碳原子结合。



另外，在按鎓离子机理进行的反应中，当开环时，若存在邻基参与作用，亦将对立体化学结果产生影响。如：顺丁烯二酸二钠与 Cl_2 的加成，因有 COO^- 的参与作用，故得到顺式加成产物。



然而，顺丁烯二酸与 Cl_2 的加成，因不存在邻基参与作用，故得到反式加成产物。

10.4.4 溶剂的影响

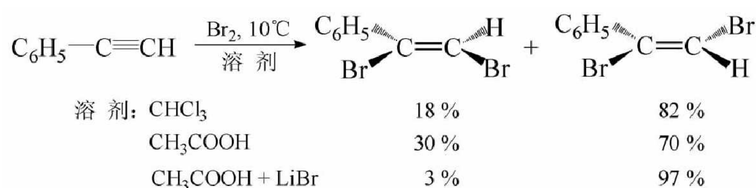
溶剂的改变对烯烃的亲电加成反应的立体化学亦带来一定的影响，如表 10－6 所示[6]。

表 10－6 烯烃卤化反应的立体化学举例

烯 烃	溶剂	反式加成∶顺式加成
溴化反应：		
Z-1，2-二苯乙烯	CCl_4	＞10∶1
	CH_3NO_2	1∶9
氯化反应：		
E-1-苯基丙烯	CCl_4	45∶55
	CH_3COOH	41∶59
Z-1-苯基丙烯	CCl_4	32∶68
	CH_3COOH	22∶78

由表 10－6 可知，溶剂极性增强有利于立体选择性的顺式加成。

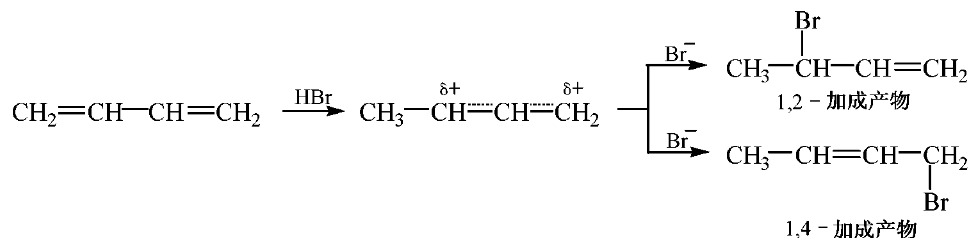
溶剂极性的改变同样会对炔烃亲电加成的立体化学带来影响。如：苯乙炔在不同溶剂中与 Br_2 加成的产物组成如下



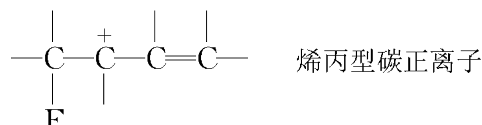
除上述因素外，反应温度也会对不饱和烃加成的立体化学产生影响。如：1，2-二甲基环己烯与 HCl 的加成，在 CH_2Cl_2 中于-98℃主要进行顺式加成，而在$(C_2H_5)_2O$ 中于 0℃主要进行反式加成[7]。

10.5 共轭体系的亲电加成反应

共轭双烯的亲电加成反应除可得到1，2-加成产物外，还可得到1，4-加成产物，如



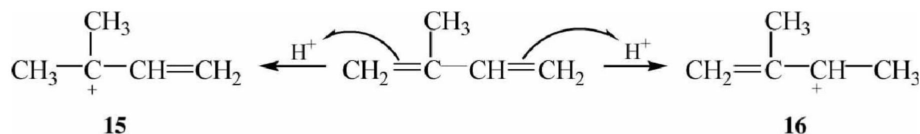
共轭双烯比碳原子数相同的非共轭双烯稳定，但其亲电加成反应却比非共轭双烯要容易些，这是因为在反应的第一步共轭双烯生成的碳正离子中间体为烯丙型碳正离子，其正电荷因 p-π 共轭效应得到分散而稳定。



至于1，4-加成产物和1，2-加成产物何者占优势，取决于反应底物本身的结构和反应条件。

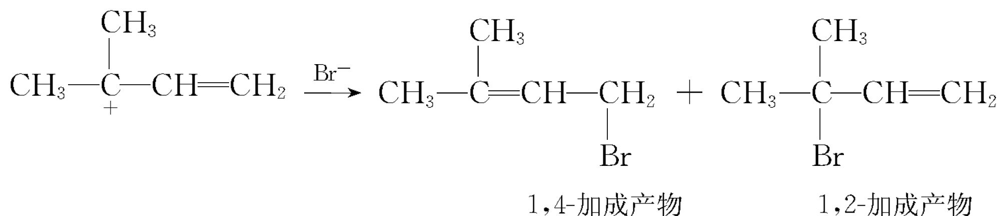
10.5.1 反应物结构的影响

反应物的结构不仅影响加成反应的方向，还影响反应的加成方式——1，2-加成还是1，4-加成。例如：2-甲基-1，3-丁二烯与 HBr 的加成，反应的第一步取决于碳正离子中间体的稳定性。



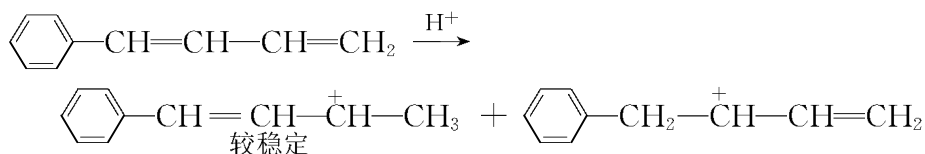
虽然这两种可能的中间体均为烯丙型碳正离子，但碳正离子**15** 除存在 p-π 共轭效应外，还有 6 个 C—Hσ 键参与的σ-p 超共轭效应，故比**16** 稳定，将优先生成。

第二步是 Br^- 进攻碳正离子，将得到1，4-加成为主的产物，因为1，4-加成产物有 8 个 C—Hσ键与双键发生σ-π 超共轭效应，而1，2-加成产物则不存在这种超共轭效应。

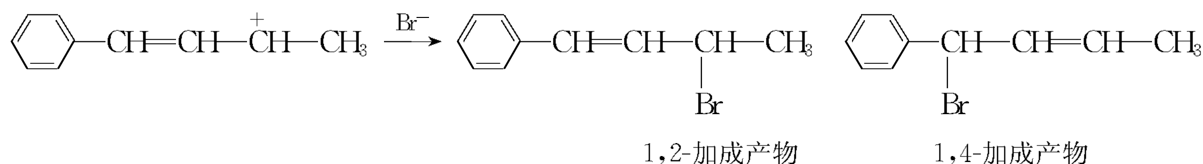


然而，1-苯基-1，3-丁二烯与 HBr 的加成却得到以 3，4-加成为主的产物，因为在该产物中保留了较稳定的苯环与双键共轭体系。

第一步：

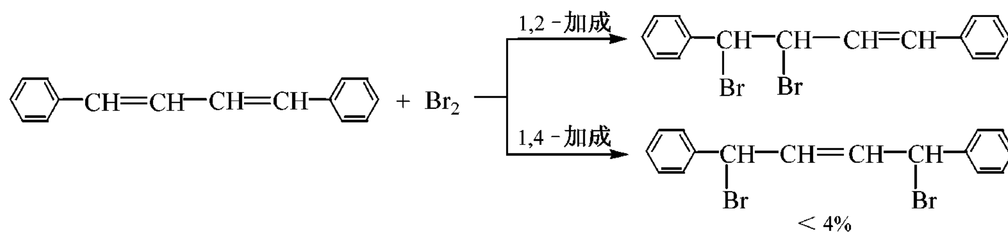


第二步：

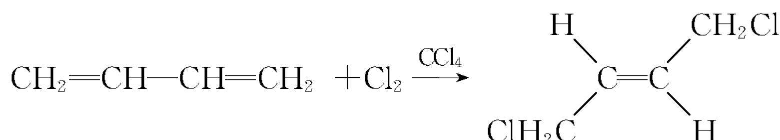


1,2-加成产物　　1,4-加成产物

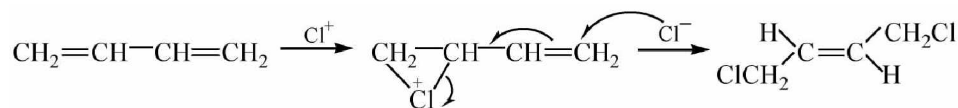
同理，1,4-二苯基-1,3-丁二烯与 Br_2 加成的主要产物为 1,2-加成产物，而 1,4-加成产物不超过 4%。



共轭二烯与卤素的加成也涉及立体化学问题，如，已证明丁二烯在 CCl_4 中与 Cl_2 加成得到 *E*-1,4-二氯-2-丁烯。

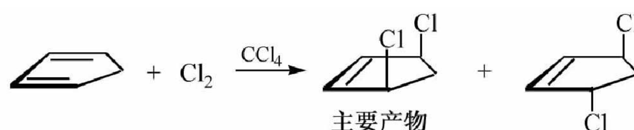


这是因为共轭二烯与卤素的加成也是 Cl^+ 首先加到端位双键上，形成氯鎓离子中间体，然后再与 Cl^- 反应生成 *E*-1,4-二氯-2-丁烯。



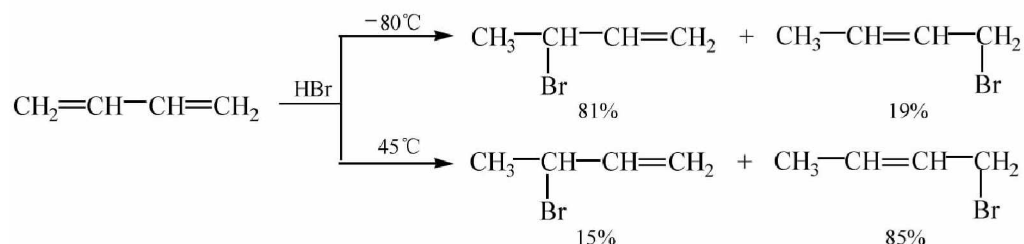
虽然也曾有人提出 1,4-加成产物是通过中间体形成的，如果真的是这样，那么应该得到具有顺式构型的 1,4-加成产物，但实验结果表明，在开链共轭二烯烃与 Br_2 或 Cl_2 的加成中，反式异构体是 1,4-加成的唯一产物，这说明 1,4-加成产物并不是通过中间体形成的。

然而，环戊二烯在 CCl_4 中与 Cl_2 加成，得到的主要是顺式加成产物。



10.5.2 温度的影响

例如：1，3-丁二烯与 HBr 的加成反应，在低温（−80℃）时主要得到 1，2-加成产物，而在较高的温度（45℃）主要得到 1，4-加成产物。



反应的第一步是端位碳原子的质子化，生成烯丙型碳正离子。但 Br^- 与其结合时，可能形成两种过渡状态，这两种过渡状态的能量分布如图 10－2 所示。

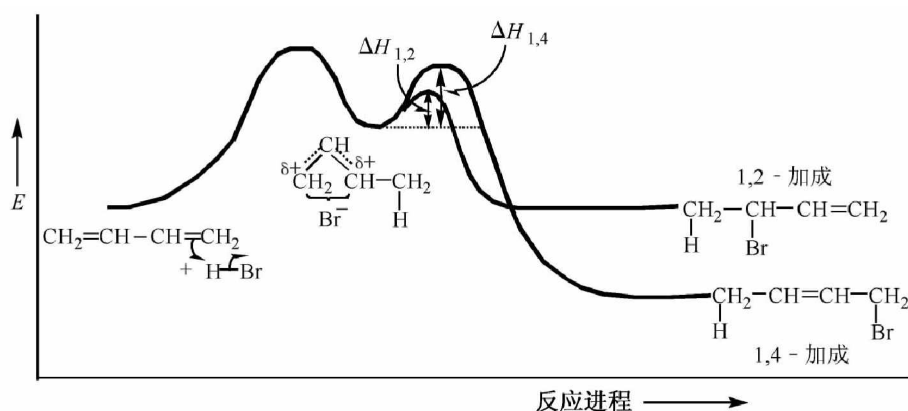


图 10－2 HBr 与 1，3-丁二烯两种加成方式的能量分布

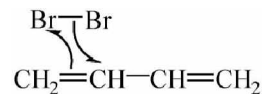
由图 10－2 可见，1，2-加成反应的活化能低于 1，4-加成反应的活化能，故在较低的温度下，1，2-加成的反应速率较快，即反应是受动力学控制的，其产物的组成与中间体碳正离子的电荷分布有关，由于仲碳正离子 $CH_3-\overset{+}{C}H-CH=CH_2$ 正电荷的分散程度优于伯碳正离子 $CH_3-CH=CH-\overset{+}{C}H_2$，所以，1，2-加成产物是主要的。在较高的温度下，反应物粒子的动能增大，1，2-加成与 1，4-加成反应活化能的差别（约 3kJ/mol）已不重要，此时决定最终产物的主要因素是化学平衡，即反应是受热力学控制的。对于两个相互竞争的可逆反应，当反应达到平衡时，各产物的多寡取决于产物能量的高低，由于 1，4-加成产物的超共轭效应比 1，2-加成产物的超共轭效应强，能量较低且较为稳定，故 1，4-加成产物是主要的。

总之，对于共轭烯烃的亲电加成反应来说，反应在较低的温度下进行，是速率控制或动力学控制的反应，活化能的高低起主要作用，反应对 1，2-加成有利；反应在较高的温度下进行，是平衡控制或热力学控制的反应，产物的稳定性起主要作用，反应对 1，4-加成有利。

10.5.3 溶剂的影响

当丁二烯与 Br_2 在不同溶剂中进行加成反应时，1，4-加成产物的比例随溶剂极性的增强而增加。

溶剂	反应温度/℃	1,4-加成产物/%
CH_3COOH	4	70
$CHCl_3$	−15	63
n-C_6H_{14}	−15	38



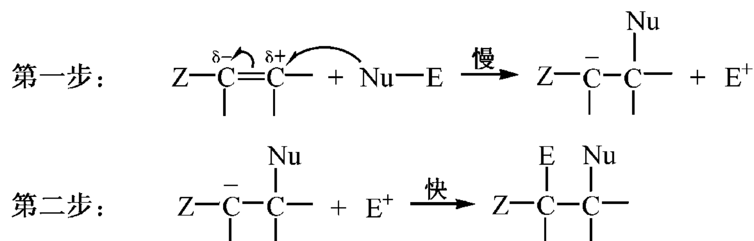
这可理解为溶剂极性的增强，有利于亲电试剂的极化。在非极性溶剂(如正己烷等)中进行反应时，Br_2不发生离解，而是以Br_2分子的形式与共轭二烯的一个双键加成，即主要得到1,2-加成产物。

10.6　碳-碳重键的亲核加成反应

10.6.1　碳-碳双键的亲核加成反应

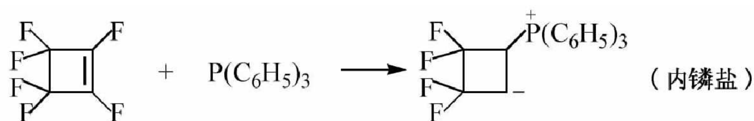
简单烯烃一般不发生亲核加成反应。然而，当在C═C双键上引入强吸电子基时，双键碳原子的电子云密度降低，则可以发生亲核取代反应。

C═C双键与亲核试剂的亲核加成反应机理可用通式表述如下

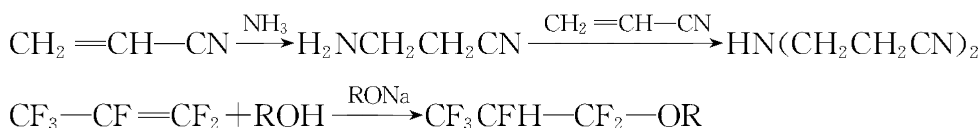


反应的第一步是试剂中的亲核部分Nu^-带着一对电子进攻带有部分正电荷的双键碳原子，使π电子集中在另一个双键碳原子上形成碳负离子，这步反应速率较慢，是决定反应速率的关键步骤。第二步是试剂中的亲电部分E^+或H^+与碳负离子结合生成产物。式中的强吸电子基团Z为—X(卤素)、—CHO、—COR、—COOR、—$CONH_2$、—CN、—NO_2、—SOR、—SO_2R等。

可以作为C═C双键的亲核加成反应是经过碳负离子中间体的证明是：全氟环丁烯用三苯基膦处理时得到白色固体——**内鏻盐**，并已被分离出来。



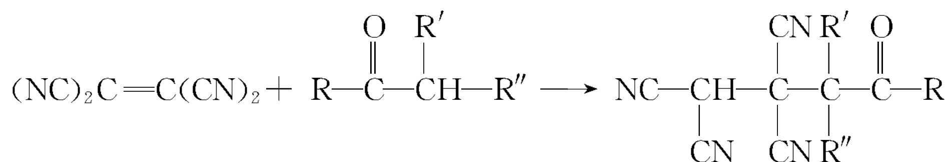
C═C双键碳原子上连有多个吸电子基团的烯烃，如：$ClFC═CF_2$、$F_2C═CF_2$、$(NC)_2C═C(CN)_2$、$(C_6H_5)_2C═C(CN)_2$、$(C_6H_5)_2C═C(NO_2)_2$等更容易发生亲核加成反应。常用的亲核试剂有：氨或胺、醇、硫醇、硫化氢、酮等。例如



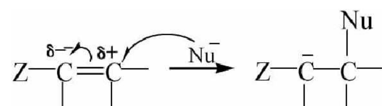
$$CH_2═CH—CN \xrightarrow{NH_3} H_2NCH_2CH_2CN \xrightarrow{CH_2═CH—CN} HN(CH_2CH_2CN)_2$$

$$CF_3—CF═CF_2 + ROH \xrightarrow{RONa} CF_3CFH—CF_2—OR$$

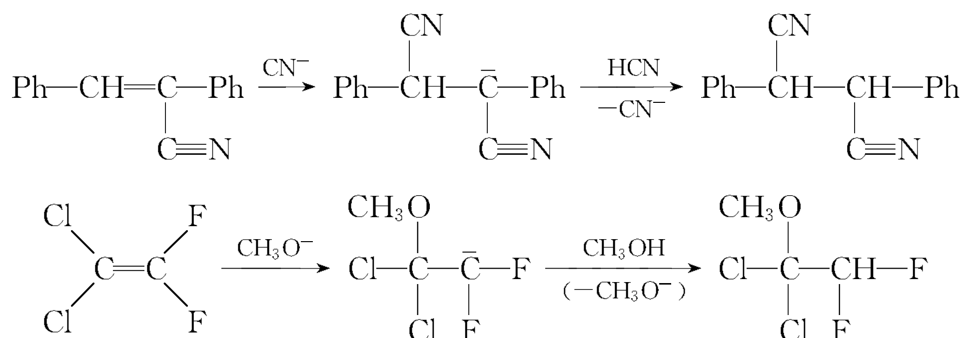




C=C 双键的亲核加成反应也有取向问题。若 Z 为强吸电子基团，则亲核基团通常是加到离 Z 较远的不饱和碳上。

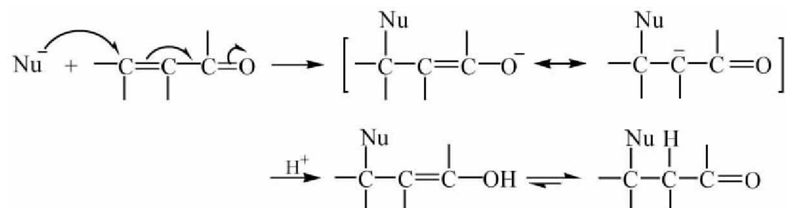


这不仅是因为离 Z 较远的不饱和碳原子正电荷较为集中，有利于亲核试剂的进攻；还因为生成的碳负离子中间体与吸电子基团 Z 直接相连，有利于负电荷的分散，例如



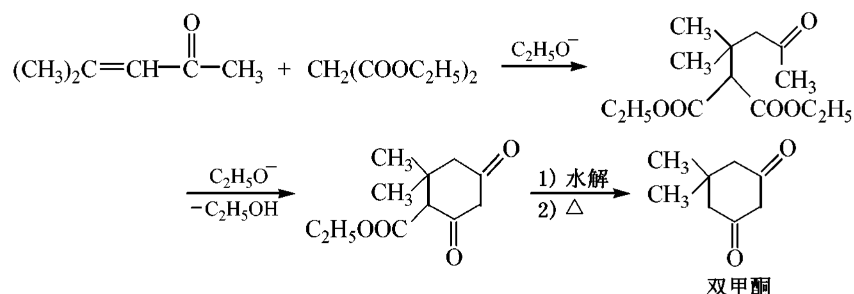
显然，在上述两个反应中，前者更容易进行，这是因为—C≡N 除具有吸电子的诱导效应外，还具有共轭效应而使碳上的负电荷离域。而 F 只有吸电子的诱导效应。

当 Z 为碳-杂重键时，亲核基团加到离 Z 较远的不饱和碳上实际是 1,4-共轭加成的结果。



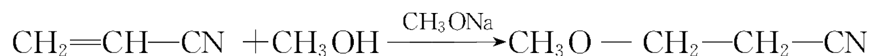
能进行这类反应的亲核试剂很多，如：HCN、NH_3、RNH_2、R_2NH、NH_2OH、$NaHSO_3$、RSH、RMgX 等。

在有机合成中具有重要用途的 **Michael 反应**就是按上述机理进行的，例如

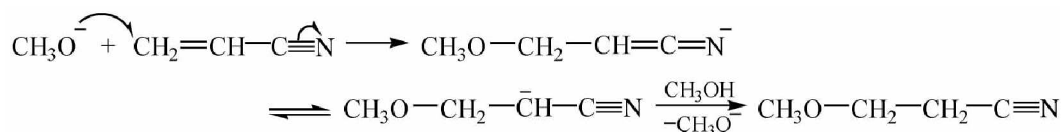


由此可见，在 Michael 反应中，碱催化的作用是产生碳负离子。活泼亚甲基化合物如 RCH_2NO_2、$CH_2(COOEt)_2$、CH_3COCH_2COOEt、$NCCH_2COOEt$ 等则是碳负离子最常用的来源。

再如：丙烯腈与甲醇在其钠盐存在下进行反应，生成维生素 B_1 的中间体 3-甲氧基丙腈。

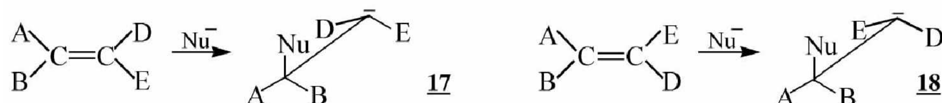


从反应的净结果看，相当于在亲核试剂分子中引入一个 2-氰乙基，故这类反应称为氰乙基化反应。该反应与 α,β-不饱和醛(酮)的共轭加成类似，其反应机理如下



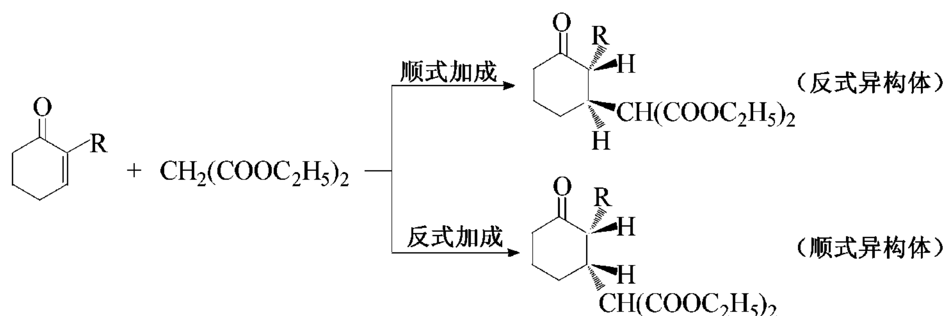
当然，羰基本身也能发生亲核加成反应，因此在进行 1，4-加成的同时，还有 1，2-加成产物生成。有关这类问题将在“碳-杂重键的加成反应”中进行讨论。

对于 C═C 双键的亲核加成反应，如果为简单的碳负离子机理，其加成必然是非立体专一化的。例如：烯烃 ABC═CDE 的顺式和反式异构体分别与亲核试剂加成将得到碳负离子中间体<u>**17**</u> 和<u>**18**</u>：



即便中间体<u>**17**</u> 和<u>**18**</u> 的存在时间很短，也可以在其采取最有利的构象之前受到亲电试剂 E^+ 的进攻，而且 E^+ 既可以从 Nu 的同侧进攻碳负离子，也可以从异侧进攻碳负离子，致使二者得到同样的产物。

关于碳-碳重键亲核加成反应的立体化学问题可通过环烯的加成反应来研究，如



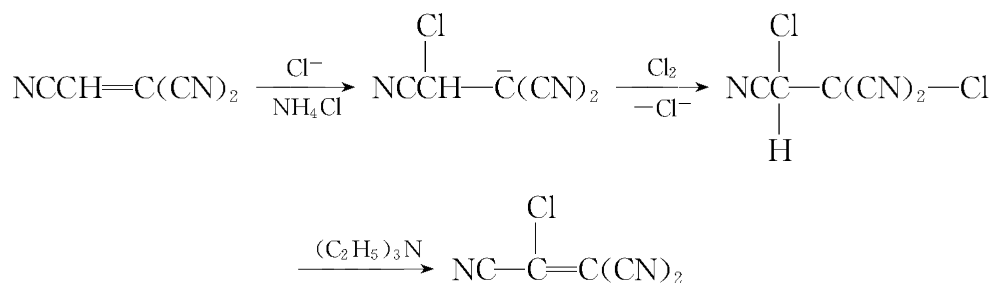
从上述反应可以看出：顺式加成得到的是反式产物，而反式加成得到的却是顺式产物。由于反式产物比顺式产物稳定，所以由反式加成得到的顺式产物能异构化转变为热力学稳定的反式异构体，但顺式加成得到的反式异构体却不会转变为稳定性差的顺式异构体。这是因为在 Michael 型反应底物(C═C—Z)上进行亲核加成反应时，H 原子并不是直接加到碳原子上，而只是通过互变异构平衡使氢原子转移到碳上的，因此，反应产物自然会采取热力学最稳定的一种构型，而与亲核试剂 Nu 进攻的方向无关。如果能离析到顺式异构体，这就说明一定是发生了反式加成；但若离析到反式异构体，则不能断言是顺式加成。

1-氰基环己烯与丙二酸二乙酯加成得到72%的顺式异构体和28%的反式异构体，这说明反应主要是按反式加成进行的。

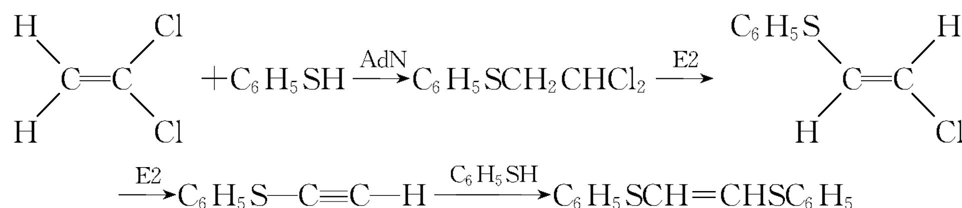
在烯烃的亲核加成反应中，还有两点值得注意：

其一，能与烯烃发生亲核加成反应的除典型的亲核试剂外，在某些情况下通常为亲电试剂的 Cl_2 与 HF 也可以通过初始的 Cl^-、F^- 与烯烃进行亲核加成。

例如：三氰基乙烯在 NH_4Cl 存在下，即可与 Cl^- 发生亲核加成，其加成产物在碱性条件下（如三乙胺）又可失去 HCl 得到烯烃。

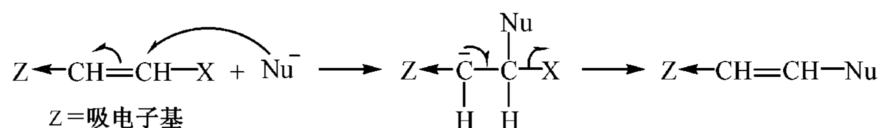


其二，当烯烃分子中含有可以脱去的基团时，亲核加成反应往往会伴有亲核取代，生成取代产物。例如：1,1-二氯乙烯在 RO^- 催化下与苯硫酚作用，首先进行亲核加成，然后发生两次消除，最后再加成，得到取代产物 1,2-二苯硫基乙烯。

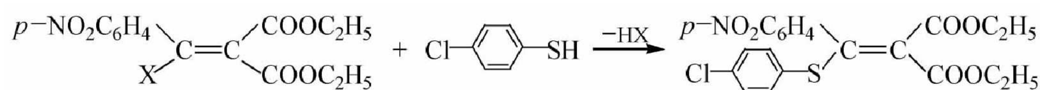


由此可见，该反应实质上可以说是按加成-消去（AdN-E2）机理进行的。

再有，当β-碳原子上连有能稳定反应中生成的碳负离子的吸电子基（$Z—C^{\beta}=C^{\alpha}—X$）时，它可以直接通过加成-消去机理生成取代产物。



例如：



10.6.2 碳-碳叁键的亲核加成反应

炔烃中碳-碳叁键中碳原子间的电子云密度虽然比碳-碳双键高，但其亲电加成反应通常没有烯烃活泼，然而却容易发生亲核加成反应。其原因是：

第一，叁键碳原子为 sp 杂化，s 成分比双键碳原子（sp^2 杂化）多，碳-碳叁键中两个碳原子之间的距离比碳-碳双键短。例如：碳-碳双键和碳-碳叁键的键长分别为 0.134nm 和 0.120nm，说明炔烃中的 π 键更强些。而且 sp 杂化碳原子的电负性 > sp^2 杂化碳原子，故对外

层电子(π 电子)的束缚力较大,亲电试剂难以夺取叁键中的一对电子。

第二,在炔烃和烯烃中都存在 σ 电子和 π 电子(可近似地看成 π 电子处于 σ 电子的外围),σ 电子受原子核的吸引,而 π 电子除受原子核的吸引外,还要受到内层 σ 电子的排斥作用,从而削弱了核对 π 电子的束缚力,即 σ 电子对 π 电子产生屏蔽作用。显然,烯烃分子中的 σ 电子的屏蔽作用比炔烃大,即烯烃分子中 π 电子受核的束缚力相对较弱,而易给出电子,发生亲电加成反应。

第三,亲电试剂加到碳-碳叁键上生成的乙烯基碳正离子比亲电试剂加到碳-碳双键上生成的烷基正离子的稳定性差

$$-C\equiv C- + E^+ \longrightarrow E-C=\overset{+}{C} \qquad >C=C< + E^+ \longrightarrow E-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{+}{\underset{|}{C}}-$$

乙烯型正离子　　　　烷基正离子

这是因为乙烯型碳正离子的空 p 轨道为电负性较大的 *sp* 杂化轨道,它难以容纳正电荷;从能量上看,生成乙烯型碳正离子所需的活化能要比烷基正离子高 41.8kJ · mol^{-1}。

如果亲电加成涉及环状鎓离子中间体,从叁键得到的环状鎓离子比从双键得到的环状鎓离子具有更大的张力,因而也难以生成。

$$-C\equiv C- + E^+ \longrightarrow -C=C- \text{(环状 }\overset{+}{E}\text{)} \qquad >C=C< + E^+ \longrightarrow C-C \text{(环状 }\overset{+}{E}\text{)}$$

张力较大　　　　**张力相对较小**

当叁键碳原子上连有吸电子基团时,更有利于亲核加成反应的进行。

在炔烃的亲核加成中,常用的亲核试剂有 HCN、ROH、PhOH、RCOOH 等。当炔烃与 ROH、RCOOH 加成时,碱是很好的催化剂,例如

$$R-C\equiv CH \xrightarrow{RO^-} R-\underset{OR}{C}=\bar{C}H \xrightarrow[-RO^-]{ROH} R-\underset{OR}{C}=CH_2$$

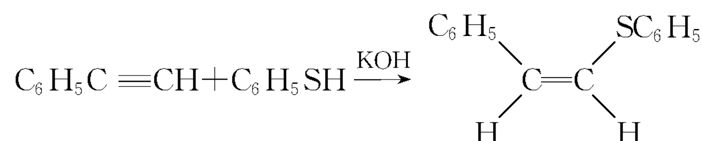
硫酚与末端炔化合物加成的产物,从净结果看是符合马氏规则的[8]。

$$CH_3-\overset{CH_3}{\underset{OH}{C}}-C\equiv CH + C_6H_5SH \xrightarrow{Pd(OAc)_2} CH_3-\overset{CH_3}{\underset{OH}{C}}-C(=CH_2)SC_6H_5 \quad (85\%)$$

然而,碳-碳叁键的亲核加成反应比烯烃容易进行,其特别有趣的例子是:

$$\text{吡咯烷酮(N-H)} \xrightarrow{OH^-} \text{(N}^-\text{)} \xrightarrow{CH\equiv CH} \text{N}-CH=CH^- \xrightarrow[-OH^-]{H_2O} \text{N}-CH=CH_2$$

与亲电加成反应相似,碳-碳叁键的亲核加成也具有立体选择性,且多数为反式加成,如



10.7 烯烃复分解反应

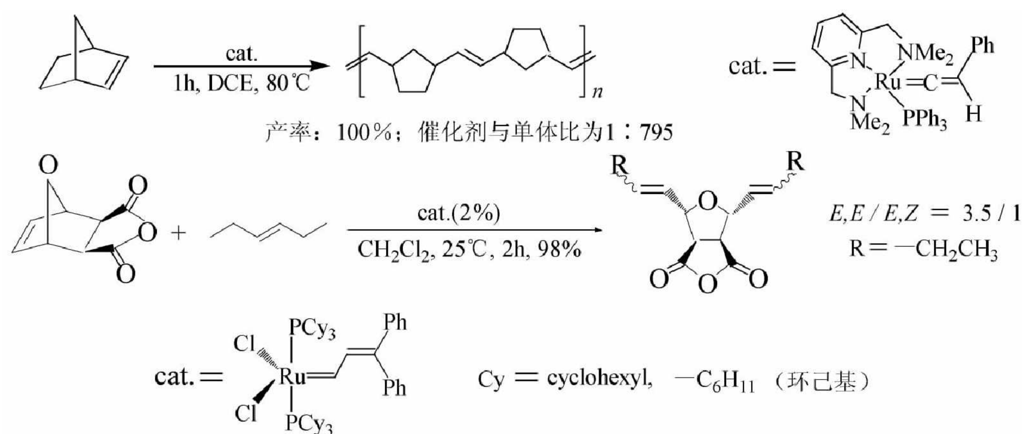
众所周知，化学键的断裂与形成是化学研究领域中最基本的问题，而研究碳-碳键断裂与形成的规律则是有机化学中需要解决的核心问题之一。2005 年 Nobel 化学奖授予法国科学家伊夫·肖万(Yves Chauvin)、美国科学家罗伯特·格拉布(Robert H. Grubbs)和美国科学家理查德·施罗克(Richard R. Schrock)以表彰他们在有机合成的**烯烃复分解反应**方面所作出的突出贡献。

烯烃复分解反应是指：在金属化合物的催化作用下，碳-碳重键(C=C 或 C≡C)被切断并重新结合形成新分子的过程[9]。由于碳-碳双键、碳-碳叁键的键能(分别为 611kJ · mol^{-1} 和 837 kJ · mol^{-1})要比碳-碳单键的键能(347 kJ · mol^{-1})高得多，因此要切断碳-碳重键并使其按照我们希望的方式重新结合形成新的分子，则需要更高的能量。要实现这一转化，寻求新的催化剂则成为近半个世纪化学家们研究的热门课题。

烯烃复分解反应依据反应过程中分子碳架的变化，可分为三类。

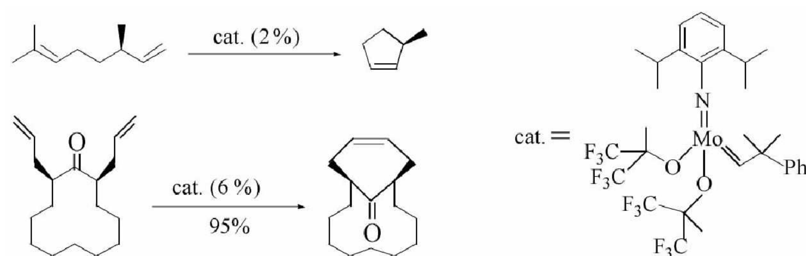
(1)**开环复分解聚合反应**(ring-opening metathesis polymerization, ROMP)和**开环交叉复分解反应**(ring-opening cross metathesis, ROCM)

这类反应通常属于热力学控制，故环张力较大的环容易开环。在金属卡宾络合物催化剂的催化作用下，开环后的中间体具有较高的聚合活性，通过连续加入单体的方法可以合成高聚物。目前，这类反应已成为合成某些功能高分子的有效方法。如果使用低浓度的环烯烃，则可得到烯烃复分解产物，例如

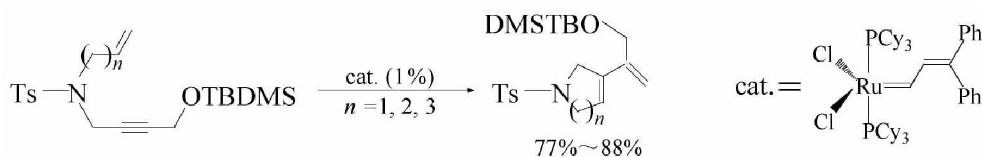


(2) 关环复分解反应(ring -closing metathesis, RCM)

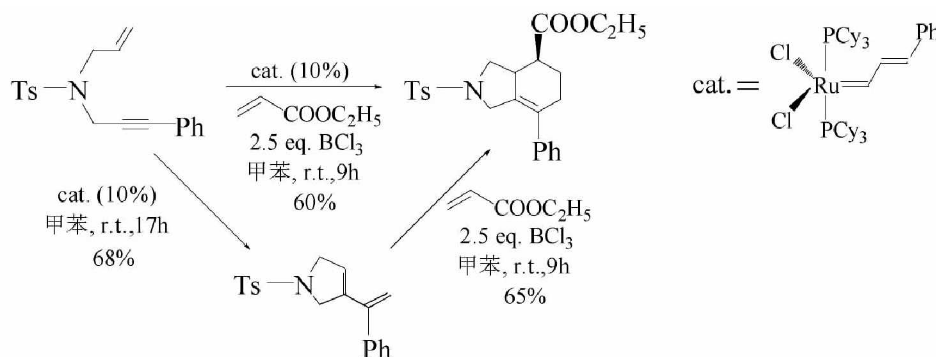
关环复分解反应系分子内的烯烃复分解反应，即含有两个碳-碳不饱和键(通常为末端烯烃)的链状分子，在金属卡宾的参与下发生复分解，得到环状不饱和烃的同时失去一分子烯烃。目前，该反应主要用来合成中环或大环化合物。也有报道可用于合成桥环化合物[10]，例如



分子内的碳-碳叁键和碳-碳双键也可以发生 RCM 反应[11]，得到环内双键和环外双键兼而有之的 1，3-二烯，例如

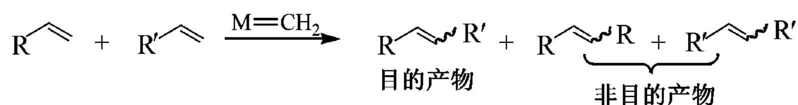


新近报道，RCM 反应可以和 D-A 反应进行串连，从而拓宽了 RCM 反应的应用范围[12]，例如

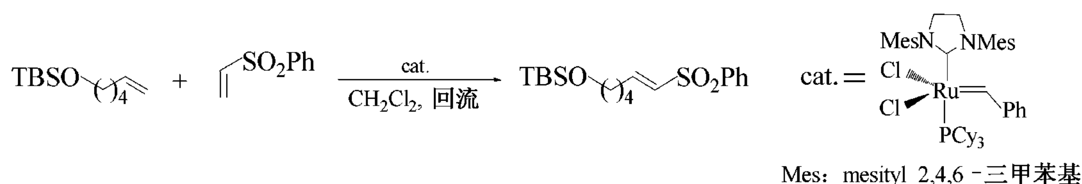


(3)交叉复分解反应(cross metathesis, CM)

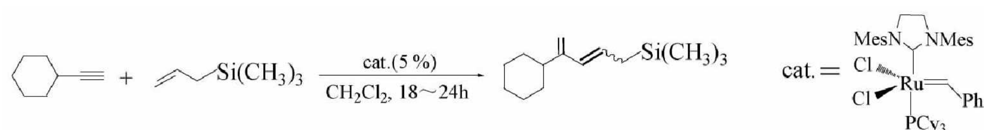
交叉复分解反应，亦称**易位复分解反应**，系指两种烯烃分子之间的复分解反应。该反应为烯烃的合成开辟了新的途径。



由此可见，CM 反应同样存在区域选择性和立体选择性问题。然而，一些新的高活性钌催化剂的问世，促进了 CM 反应的发展。例如：某些曾经不容易发生复分解反应的惰性化合物，也可以发生 CM 反应，并且具有很好的选择性，甚至可以达到生成单一产物的水平[13]。

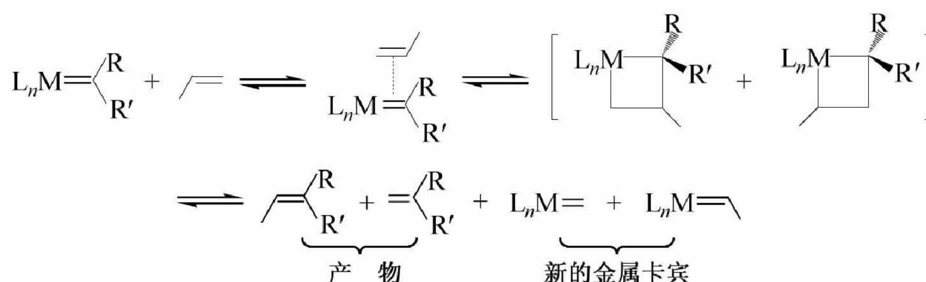


炔烃也可以参与 CM 反应，主要用于官能化炔烃的复分解反应及高聚物的合成，如



鉴于烯烃复分解反应的重要性，人们对其反应机理进行了大量而深入的研究，近半个世纪以来，先后出现了 **Chauvin 机理**、缔合机理和解离机理之说[14,15]，不过被广泛接受的还是 Chauvin 机理，下面仅就 Chauvin 机理进行简单介绍。

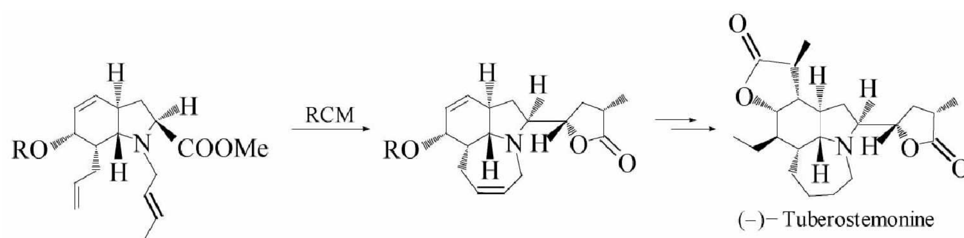
Chauvin[14] 认为烯烃与金属卡宾络合物反应首先生成 π 络合物，然后烯烃配体进攻金属卡宾，生成四元环，最后裂分为新的烯烃和新的金属卡宾。



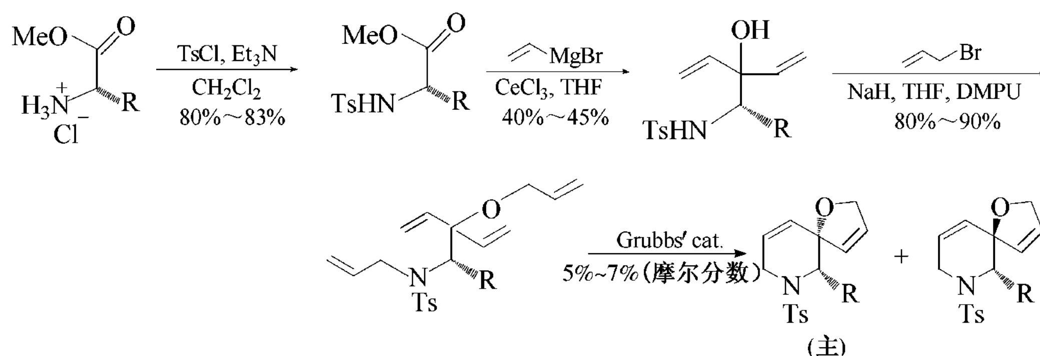
在整个催化过程中，四元环的形成是决定反应的关键步骤。然而，四元环的属性究竟是反应的中间体还是过渡状态，我们目前的认识还不够充分，尚需进一步深入研究。

烯烃复分解反应不仅在复杂天然物质的合成、化工、食品、药物及多肽蛋白质合成诸方面有着广泛的应用前景和巨大的潜力，而且在化工生产中具有合成过程简捷、生产效率高、副产物少且可以再利用的优点，堪称"绿色化学"的典范。现仅就 RCM 反应举例说明。

［例 1］多环化合物 Tuberostemonine 全合成的关键一步就是利用了 RCM 反应。



［例 2］选择性 NK-1 受体结抗剂一般都具有螺环结构，螺环化合物的两个环则可通过 RCM 反应得到。



习　题

10－1　按与卤素加成的反应速率大小排列成序。

(1) a. CH_2＝$CHCH_2CN$；b. CH_2＝$CHCH_3$；c. CH_2＝$CHCH_2OH$；d. CH_2＝$CHCH_2Cl$

(2) a. CH_2＝$CHCH_3$；b. CH_2＝CHCOOH；c. $(CH_3)_2C$＝CH_2；d. CH_2＝$CHCOO^-$

(3) a. CH_2＝$CHCH_2Cl$；b. CH_2＝$CHCHCl_2$；c. CH_2＝$CHCCl_3$

10－2　按酸催化水合的反应速率由大到小排列成序。

a. 乙烯；b. 2-环丙基丙烯；c. 丙烯；d. 2-甲基丙烯；e. 1-环丙基-1-甲氧基乙烯

10－3　下列化合物与亲电试剂反应按速率递减的顺序排列。

a. CH_2＝CHN^+Me_3；b. CH_2＝CH_2；c. CH_2＝$CHCH_3$；d. CH_2＝$CHOCH_3$；

e. CH_2＝CHBr；f. CH_2＝$CHNO_2$

10－4　判断下列各反应对中，哪一个加成反应速率较快，并说明理由。

(1) 在二氧六环中丙烯与 HBr 或 HI 反应。

(2) 在水中 HOCl 与 F_3C—CH＝CH—CF_3 或 2-丁烯反应。

(3) 在硝基甲烷中 Br_2 与 1，1-二苯基乙烯或异丁烯反应。

(4) 水与异丁烯在 $1mol\cdot L^{-1}$ HNO_3 水溶液或在 50∶50 的水/二氧六环中反应。

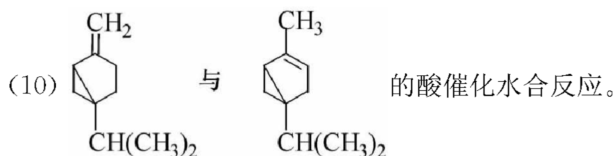
(5) C_6H_5SH 与 C_6H_5C≡CH 或与 C_6H_5COC≡CH 在乙醇钠-乙醇中反应。

(6) Br_2 与亚甲基环丁烷或亚甲基环戊烷在醋酸中反应。

(7) 1-己烯或反-3-己烯在乙酸中与溴的反应。

(8) 四氟乙烯或 1，1-二氟-2，2-二氯乙烯与 C_2H_5ONa/C_2H_5OH 反应。

(9) 2-苯丙烯、4-异丙烯基苯甲酸在水中与硫酸反应。

(10)  的酸催化水合反应。

10－5　用反应机理解释下列问题。

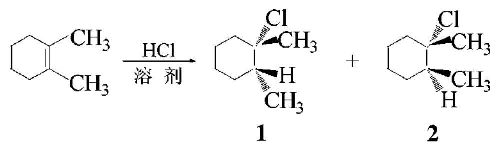
(1) 4-叔丁基环己烯在甲醇中溴化，得到 $C_{11}H_{21}BrO$ 的两种化合物的混合物，其组成为 45∶55，这两种化合物的结构如何？

(2) 氯化氢与 2-甲基-1，3-丁二烯加成得到 3-氯-3-甲基-1-丁烯和 1-氯-3-甲基-2-丁烯的混合物。

(3) 丙烯酸与氯化氢反应得到 3-氯丙酸，而在相同条件下，与 3-丁烯酸反应得到 3-氯丁酸。

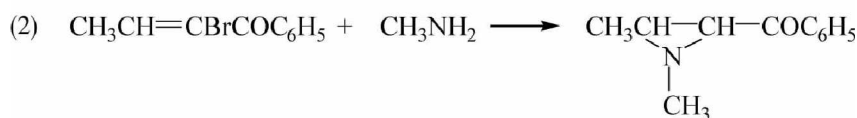
(4) 环丙基乙烯与 Br_2 在 CH_3COOH 中于 25℃反应比苯乙烯与 Br_2 反应快 1 000 倍。在同样条件下用 C_6H_5SCl 加成，仅快 3.8 倍，试解释之。

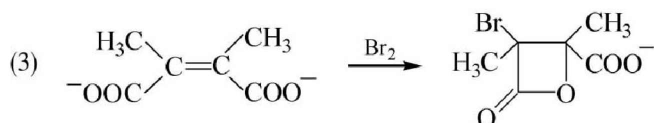
(5) 1，2-二甲基环己烯与 HCl 加成可得到两种产物**1** 和**2**，其产物比例取决于溶剂，实验证明：以 CH_3OH为溶剂时优势产物为**1**，而以 CH_3COCl 为溶剂时优势产物为**2**，试解释之。

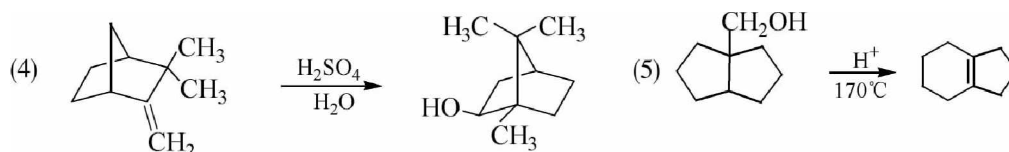


10－6　试写出下列反应的反应机理。

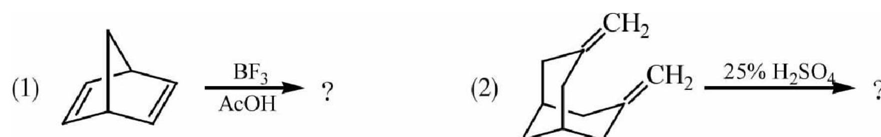


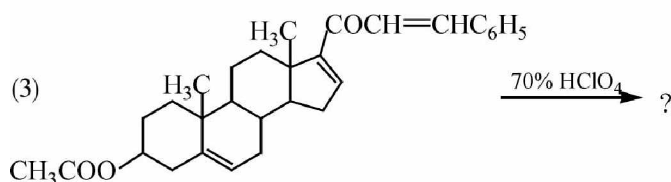




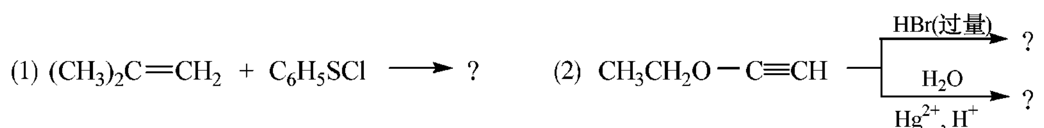


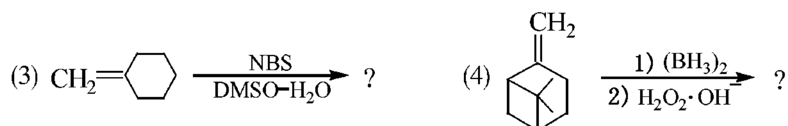
10-7 下列各化合物在指定条件下得到简单的酸-催化溶剂加成之外的一个产物，试根据反应机理写出可能生成的产物结构。

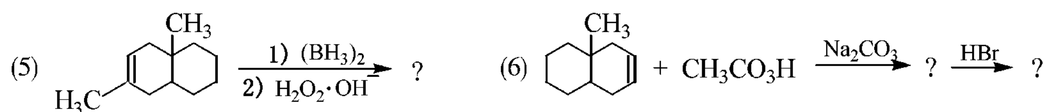


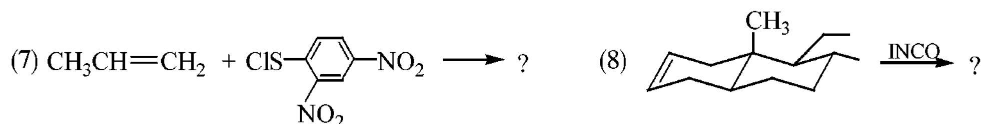


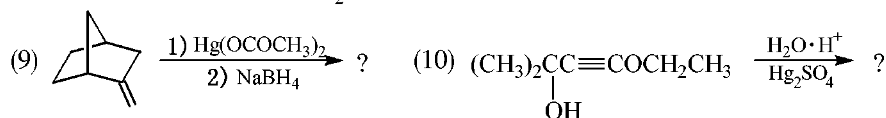
10-8 写出下列反应的主要产物。





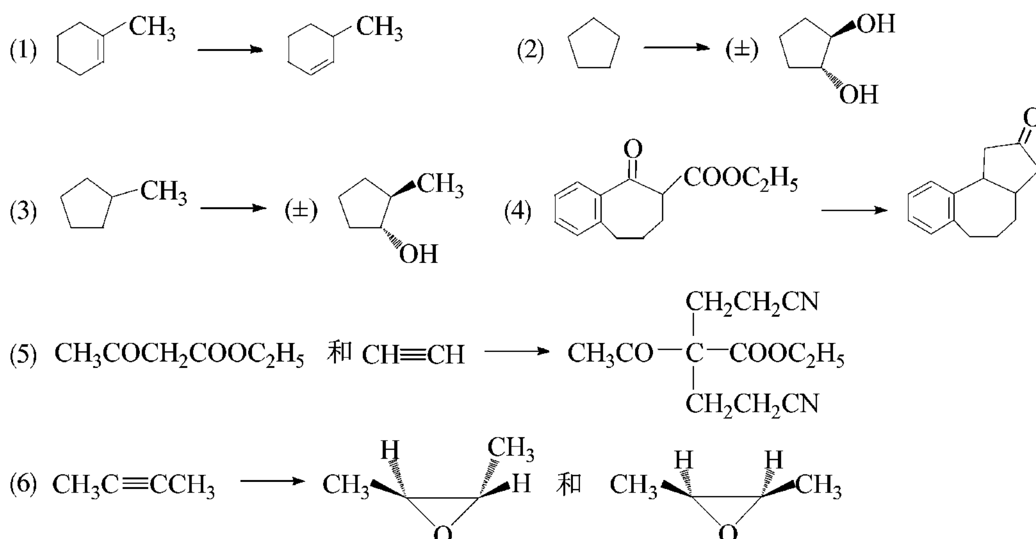






10-9 烯丙基碘在 Cl_2 的水溶液中发生反应，主要产物为 $ClCH_2CHOHCH_2I$，同时还生成少量 $HOCH_2CH_2CH_2I$ 和 $ClCH_2CHICH_2OH$，试解释之。

10-10 完成下列转化。



参 考 文 献

[1] Puterbaugh W H, Newman M S. *J Amer Chem Soc*, **1959**, *81*: 1611.

[2] a) Pocker Y, Stevens K D. *J Amer Chem Soc*, **1969**, *91*: 4205. b) Pocker Y, Stevens K D, Champoux. J, J. *J Amer Chem Soc*, **1969**, *91*:4199. c) Fahey R C, Monahan M W, McPherson C A. *J Amer Chem Soc*, **1970**, *92*: 2810. d) Pasto D J, Meyer G R, Lepeska B. *J Amer Chem Soc*, **1974**, *96*: 1858.

[3] Dubois J E, Mouvier G. *Tetrahedron Lett*, **1963**; 1325; *Bull Soc Chim Fr*, **1968**; 1426.

[4] Shelton, Lee. *J Org Chem*, **1960**, *25*: 428.

[5] Solomons T W G, Fryhle C B. *Organic Chemistry*. 8th ed. John Wiley & Sone Inc. **2004**: 344.

[6] a) Buckles R E, et al. *J Org Chem*, **1962**, *27*, 4523. b) Fahey R C, Schuberr C *J Am Chem Soc*, **1965**, *87*: 5172.

[7] a) Becher K B, Grob C A. *Synthesis*, **1973**: 789. b) Marcuzzi F, Melloni G, Modena G. *Tetrahedron Lett*, **1974**: 413.

[8] Kuniyasu H, Ogawa A, Sayo I K, et al. *J Am Chem Soc*, **1992**, *114*: 5962.

[9] 李蕊琼,傅尧,刘磊,郭庆祥:有机化学, **2004**, 24(19): 1004.

[10] Forbes M D E, et al. *J Am Chem Soc*, **1992**, *114*: 10978.

[11] Kinoshita A, Mori M. *Synlett*, **1994**: 1020.

[12] Bentz D, Laschat S. *Synthesis*, **2000**: 1766.

[13] Grela K, Bieniek M. *Tetrahedron Lett*, **2001**, *42*: 6425.

[14] Cundari T R, Gordon M S. *J Am Chem Soc*, **1991**, *113*: 5231.

[15] Adlhart C, Hinderling C, Baumann H, chen, P. *J Am Chem Soc*, **2000**, *122*: 8204.

11　碳-杂重键的加成反应

亲核加成反应是一类涉及范围极其广泛，在理论和实际上都具有重要意义的有机反应。它是碳-杂重键（C═O、C═N、C≡N 等）的主要反应之一，其中以碳-氧重键的亲核加成最常见，也最重要。

11.1　碳-氧双键的亲核加成反应机理

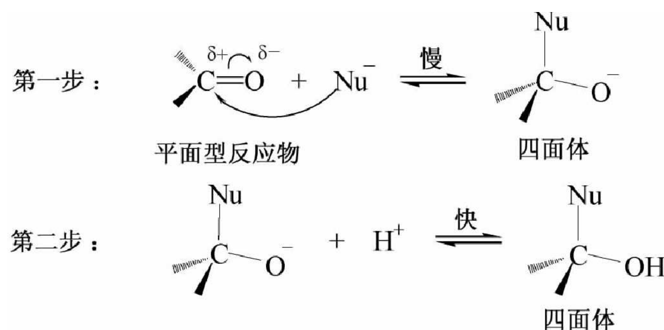
与碳-碳双键（C═C）类似，碳-氧双键（C═O）也可发生加成反应，但因碳-氧双键是强极性键，π 电子偏向电负性较大的氧原子，故碳原子带有部分正电荷，它比带有部分负电荷的氧原子具有更大的反应活性。因此，碳-氧双键与碳-碳双键不同的是：它容易被亲核试剂进攻而发生亲核加成，其加成方向总是试剂的亲核部分加到碳-氧双键的碳原子上，而亲电部分加到氧原子上。

含有碳-氧双键的化合物有醛、酮、羧酸及其衍生物、α,β-不饱和羰基化合物等，这些分子虽然都含有羰基（C═O），但与羰基相连的基团有所不同，因此其反应机理也不完全一样。

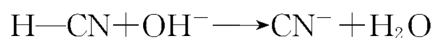
11.1.1　醛、酮的亲核加成

羰基的加成也是分两步完成的。反应的第一步在多数情况下是试剂的亲核部分 $N\bar{u}$ 进攻羰基碳原子，生成一个带有负电荷的四面体型中间体；第二步是试剂的亲电部分（H^+ 或其他亲电基团）与中间体带负电荷的氧结合，生成加成产物。

第一步是决定反应速率的关键步骤。这个反应往往是可逆的。



按这种机理进行的反应，通常是碱催化的反应。例如：

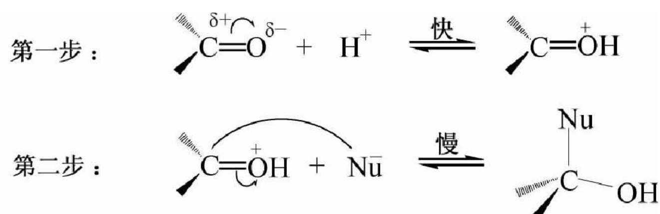


$$H—CN + OH^- \longrightarrow CN^- + H_2O$$

由此可见，碱催化的作用是将弱的亲核试剂 H—CN 转变成亲核能力较强的亲核基团 CN^-。

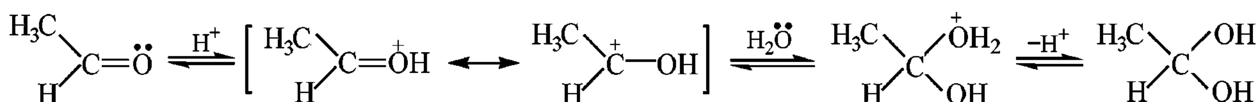
然而，当亲电试剂是酸时，H^+ 首先进攻羰基氧原子，使羰基质子化，然后 $N\bar{u}$ 进攻带有正

电荷的羰基碳原子。



在这里，决定反应速率的关键步骤是第二步——$\bar{Nu}$ 与羰基碳原子的作用。

显然，这是一个酸催化的羰基加成反应，酸的作用是增加羰基碳原子的正电性，从而有利于 $\bar{Nu}$ 的进攻。例如：乙醛与水的加成反应，由于水分子的亲核能力较弱，它与羰基的加成反应进行得相当慢，然而，该反应在无机酸的催化作用下，可大大加快水与质子化羰基的反应速率。



除无机酸（包括 Lewis 酸）外，某些能与羰基形成氢键的酸或羟基溶剂也可使羰基活化。



总之，羰基的加成反应既可以被碱催化，也可以被酸催化，但不管是酸催化还是碱催化，决定反应速率的关键步骤都是亲核试剂 $\bar{Nu}$ 对羰基碳原子的进攻，因此，它们都是亲核加成。

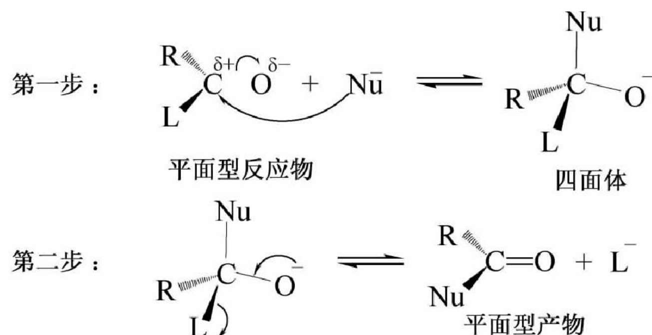
这里应该指出的是：酸催化可以增加羰基碳原子的反应活性，从而有利于 $\bar{Nu}$ 的进攻。与此同时，酸也可以降低亲核试剂的有效浓度，例如



因此，许多羰基化合物的加成反应都有一个最佳的 pH。

11.1.2 羧酸衍生物的亲核加成

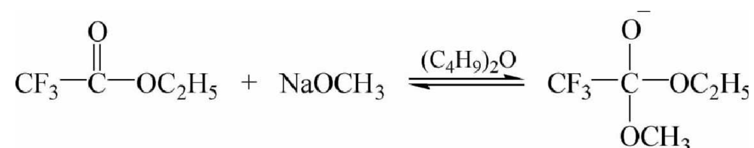
羧酸衍生物的亲核加成反应也是分步进行的。与醛、酮化合物的亲核加成机理相比，反应的第一步也是亲核试剂 $\bar{Nu}$ 进攻羰基碳原子，生成一个四面体型中间体；与醛、酮不同的是第二步，离去基团 L 带着一对电子离去，又重新生成羰基。



由此可见，反应首先发生亲核加成，然后进行消除，最终结果是亲核基团 Nu 取代了酰基上的 L 基团，因此羧酸衍生物的亲核加成属于加成-消除机理，有时又称为酰基上的亲核取代（并非直接取代）。

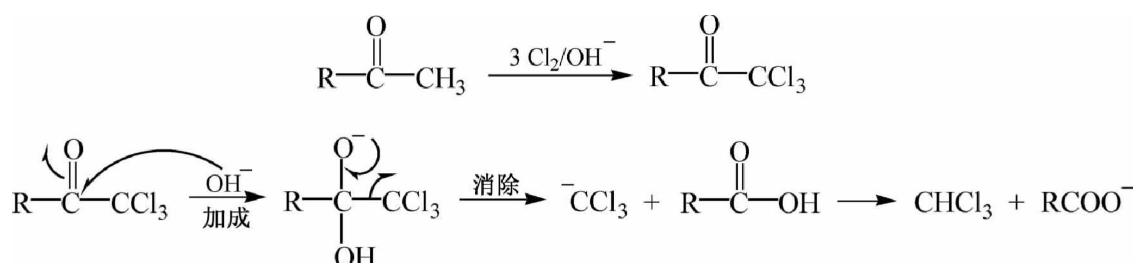
羧酸衍生物亲核加成反应的四面体中间体虽然还不能被分离出来，但支持这一观点的证

据是：甲醇钠与三氟乙酸乙酯在丁醚中反应生成的中间体已经得到红外光谱的证明。



即将甲醇钠加到三氟乙酸乙酯的丁醚溶液中，其 IR 光谱表明：羰基(C=O)伸缩振动吸收峰(υ_{max}=179 0 cm^{-1})完全消失，然而，若将干燥的 HCl 气体通入溶液中，则又恢复原状。

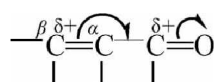
羧酸衍生物的亲核加成之所以按加成-消除机理进行，其原因在于：羧酸衍生物分子中的羰基连有一个比较好的离去基团 L；而醛、酮分子中羰基连有的却是碱性极强、难以离去的基团 H^- 和 R^-。当然，若能将醛、酮分子中的基团 R 转化成好的离去基团，反应亦将按加成-消除机理进行，如卤仿反应就是一例。



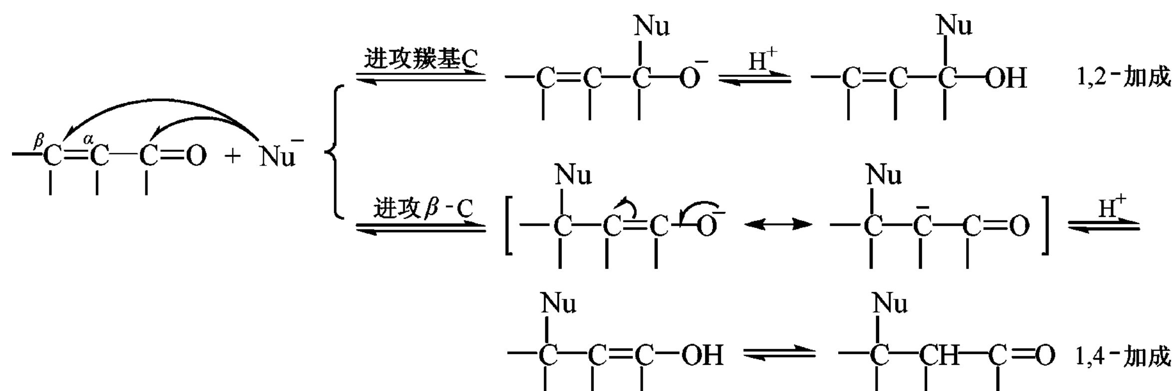
羧酸衍生物进行加成-消除反应的难易，取决于烃基 R 和离去基团 L 的结构。

11.1.3 α,β-不饱和羰基化合物的亲核加成

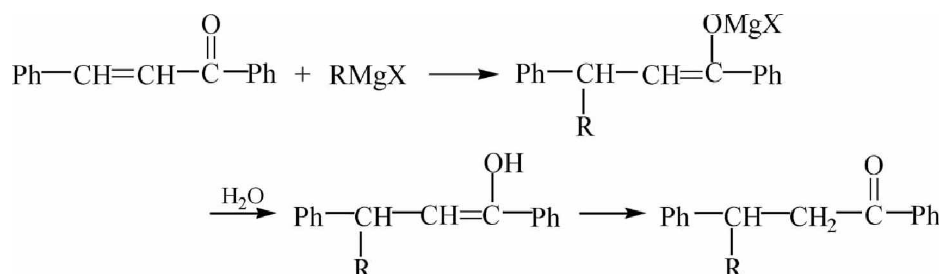
α,β-不饱和羰基化合物是一个含有碳-碳双键和碳-氧双键(>C=C—C=O)的 π-π 共轭体系，由于羰基中氧原子是电负性原子，其吸电子效应致使共轭体系中的电子云密度向羰基偏移，从而导致不仅羰基碳原子带有部分正电荷，β-碳原子也带有部分正电荷。



电子离域虽然使得碳-碳双键的亲电加成活性降低，但却增加了亲核加成的可能性，这样，亲核试剂不仅可以进攻羰基碳原子，发生 1,2-加成，也可以进攻共轭链末端的 β-碳原子，发生 1,4-加成，其反应机理可表示如下：



α,β-不饱和羰基化合物之所以能进行1,4-加成，除因羰基的吸电子作用外，还因中间体可以通过共振作用而得到稳定。反应的最终产物是因烯醇式结构不稳定而重排为酮式结构，这一说法已得到实验的证明。如：1,3-二苯基丙烯酮与Grignard试剂反应，将反应中得到的镁盐水解，就得到了烯醇化合物的晶体。



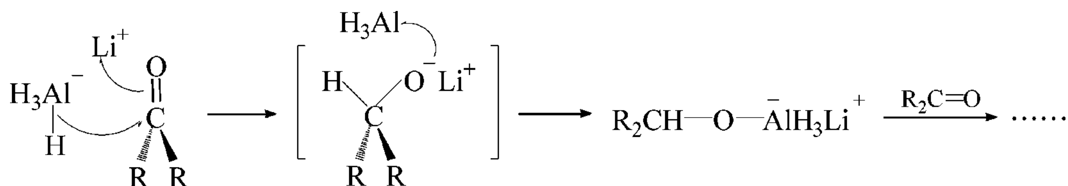
α,β-不饱和羰基化合物与亲核试剂究竟按哪种加成方式进行，视具体情况而定。

11.1.4 络合金属氢化物的亲核加成

络合金属氢化物与羰基化合物的亲核加成反应属于还原反应。常用的络合金属氢化物有：金属氢化物如氢化锂铝($LiAlH_4$)、硼氢化钠(钾、锂)[$Na(K、Li)BH_4$]；金属醇化物如异丙醇铝[$(CH_3)_2CHO]_3Al$等。该还原方法因具有反应条件温和、副反应少、高度的官能团选择性和立体选择性等优点，已成为将羰基化合物还原成醇的首选试剂。特别是在复杂天然产物的合成中，显示出了比其他还原剂更多的优点。

(1)金属氢化物为还原剂的反应机理

金属氢化物具有四氢化铝负离子(AlH_4^-)或四氢化硼负离子(BH_4^-)的复盐结构，这种复合负离子具有亲核性，可以向极性不饱和键中带正电荷的碳原子进攻，继而发生**氢负离子转移**而还原。其反应机理如下

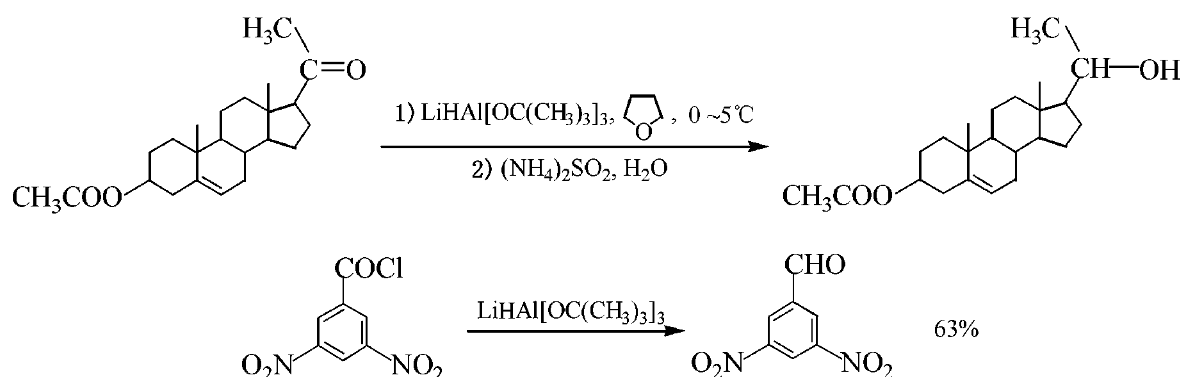


生成的络合物(烷氧基氢化锂铝)经水解即可得到醇。

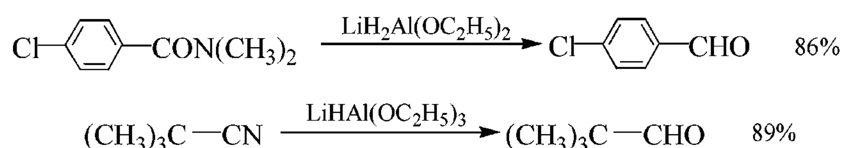
从上述机理可以看出以下两个问题：

其一，生成配合物这步反应不能在质子性溶剂(如H_2O、ROH等)中进行，这是因为AlH_4^-是氢负离子(H^-)的提供者，H^+将与H^-结合生成H_2。由于$LiAlH_4$溶于醚，故反应通常在四氢呋喃等醚溶剂中进行。

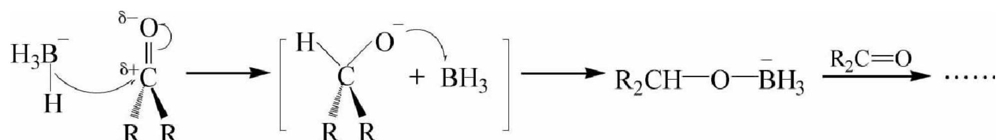
其二，理论上1mol的$LiAlH_4$可还原4mol的羰基化合物，但随着络合金属氢化物中电负性较大的烷氧基的引入，氢负离子的转移将越来越困难，其反应速率必然减慢。由于烷氧基氢化锂铝的反应活性比氢化锂铝低，因此具有较高的选择性，是一个很好的选择性还原剂，其选择性因引入烷氧基的数目和种类不同而异。例如：以$LiHAl[OC(CH_3)_3]_3$为还原剂时，不仅能使醛(酮)还原成醇、酰卤或酰胺还原成醛，而且不影响碳-碳重键、酯基、氰基、硝基和羧基等基团。



然而，若以 $LiH_2Al(OC_2H_5)_2$、$LiHAl(OC_2H_5)_3$ 为还原剂，则可使酰胺或腈还原成醛，分子中的卤素、硝基等基团也不受影响。

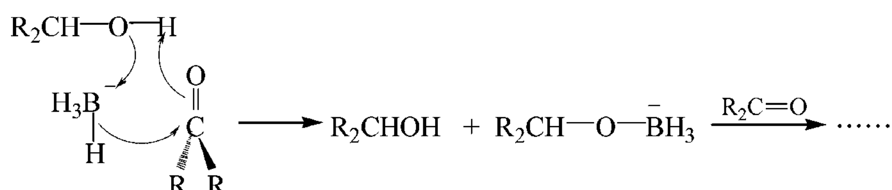


硼氢化钠与羰基化合物的亲核加成反应机理与氢化锂铝相似。

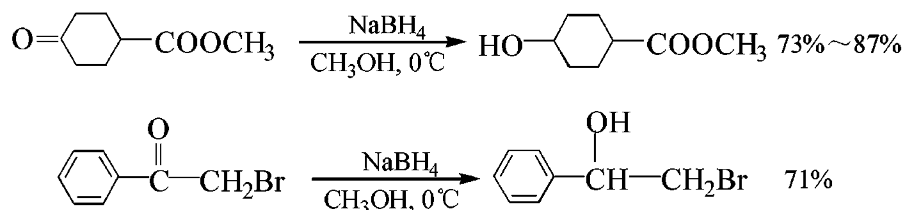


加成产物经水解得到相应的醇。

硼氢化钠的反应活性比氢化锂铝弱，但其优点是可在羟基溶剂中使用。当用 ROH 作溶剂时，除第一步与羰基化合物的反应略有不同外(与用醚作溶剂相比)，其他各步反应均相同。

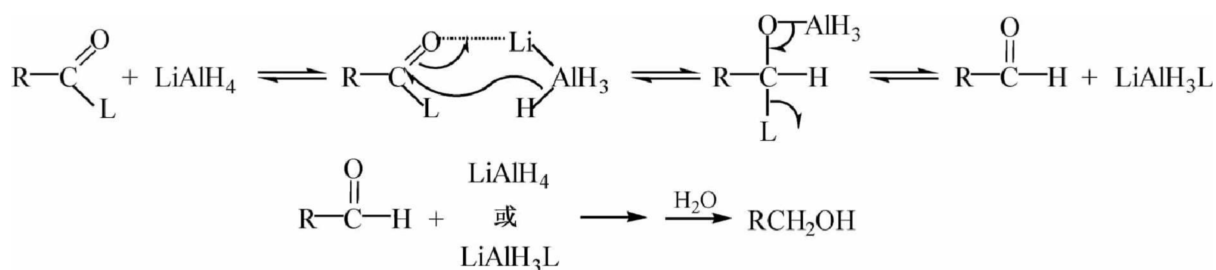


因为硼氢化钠的还原能力比较弱，故选择性比氢化锂铝强，它只能顺利地还原醛(酮)和酰卤，而在一般情况下不能还原酯、酰胺、硝基、氰基等基团，也不能脱卤素和硫，例如

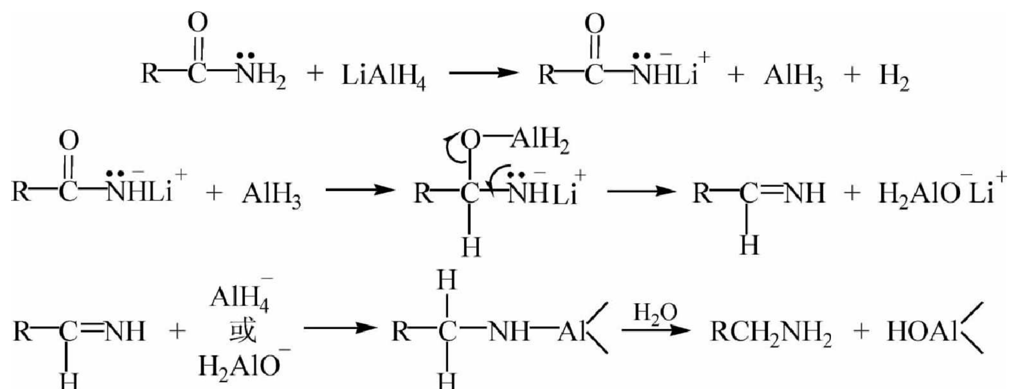


羧酸及其衍生物也能与氢负离子进行亲核加成，其最终产物除酰胺外，都将得到伯醇。

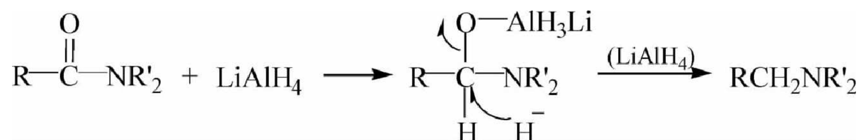
用氢化锂铝还原羧酸及其衍生物(酰胺除外)的反应机理也是分两步进行的，即通过加成-消除生成醛或醛络合物。生成的醛(通常难以分离出来)迅速与氢负离子反应，最终生成醇。



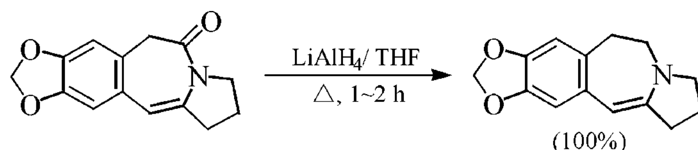
酰胺的还原可用于伯、仲、叔胺的合成，其可能的机理是：氢负离子与酰胺的羰基碳原子加成，继而氧原子以铝的氧化物形式离去，生成亚胺，最终亚胺很快被还原成胺。



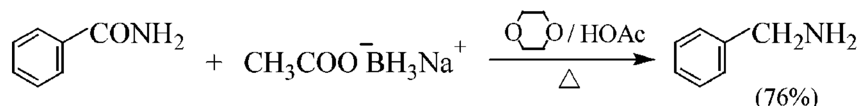
N,*N*-二取代酰胺的还原则是羰基首先与第一个氢负离子加成，生成四面体中间体，后者再接受第二个氢负离子的进攻，发生亲核取代反应，使 H_2AlO^- 离去，得到叔胺。



金属氢化物是将酰胺还原成胺的主要还原剂，其中氢化锂铝最为常用，它具有反应条件温和、转化率高的优点。例如：抗肿瘤药物三尖杉酯碱中间体的合成。



单独使用硼氢化钠不能使酰胺还原成胺，但乙酸与硼氢化钠形成的酰氧硼氢化钠却是十分有效的还原剂。例如：苯甲酰胺与硼氢化钠在乙酸和1,4-二氧六环溶液中回流，即可得到苄胺[1]。

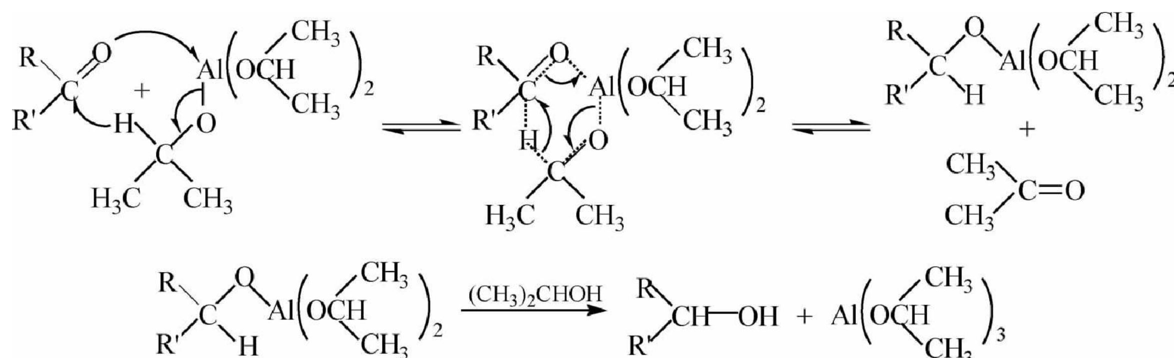


(2) **金属醇化物**为还原剂的反应机理

异丙醇铝在异丙醇中与醛(酮)等羰基化合物共热，则得到相应的醇，与此同时将异丙醇氧化成丙酮，该反应称为 **Meerwein-Ponndorf-Verley 反应**。其反应机理如下所述。

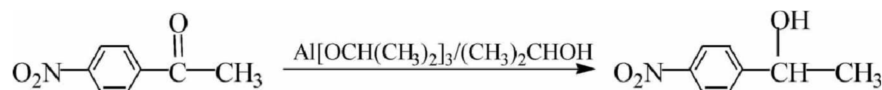
首先，异丙醇铝中的铝原子与羰基氧原子以配位键结合，形成六元环的过渡状态；然后，异

丙基上的氢原子以氢负离子的形式转移到羰基碳原子上，继而铝-氧键断裂，生成丙酮和新的醇-铝衍生物，后者经醇解得到还原产物。



由反应机理可以看出：还原产物中加在原来羰基上的两个氢原子，一个来自氢负离子的转移，另一个则来自溶剂——异丙醇。由于溶剂的作用，反应过程中不断生成新的异丙醇铝，故该还原反应只需催化量的异丙醇铝。

异丙醇铝也是醛、酮类化合物的高选择性还原剂，对分子中碳碳双键、碳碳叁键、硝基、腈基等均无影响，如



该反应为 **Oppenauer 脱氢作用**，系 **Oppenauer 醇氧化**的逆反应。

11.2　亲核加成的结构与反应活性

11.2.1　羰基的反应活性及影响反应活性的因素

人们在研究了醛、酮的大量实验事实后，发现不同的醛、酮对同一亲核试剂的反应性能有着很大的差异，换言之，不同醛、酮的羰基反应活性不同。例如：在相同条件下，不同的醛、酮与 $KHSO_3$ 加成的产率如下表。

羰基化合物	产率/%	羰基化合物	产率/%
甲醛 醛	70～90	3-甲基-2-丁酮	3
丙酮	22	3-戊酮	2
2-戊酮	12	苯乙酮	1
		环己酮	35

由表可见，不同羰基化合物中羰基的活性次序大致为：醛＞甲基酮＞酮＞芳酮。

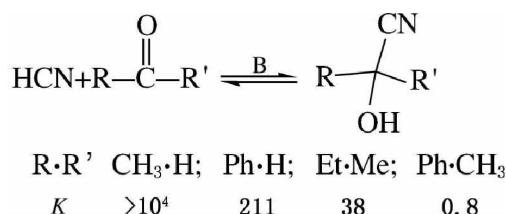
如前所述，在醛、酮的亲核加成反应中，决定反应速率的关键步骤都是亲核试剂 Nu^- 对羰基碳原子的进攻[见 11.1.1]，因此羰基化合物的结构、亲核试剂的性质、溶剂的性质都会对反应的难易产生影响，现分别讨论。

(1)羰基化合物结构的影响

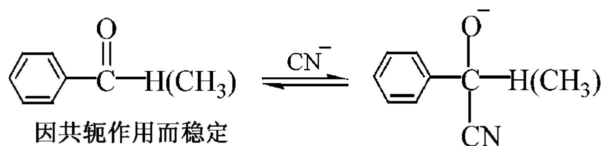
羰基化合物结构对亲核加成的影响包括电子效应和空间效应。

1) 取代基诱导效应与共轭效应的影响　既然亲核试剂 Nu^- 对羰基碳原子的进攻是决定反应速率的关键步骤，那么，羰基的反应活性将取决于羰基碳原子上所带的正电荷，所带正电荷的量愈大(或者说羰基碳原子的正电荷愈集中)，亲核加成反应愈容易进行。显然，当羰基连有吸电子(具有－I、－C 效应)的原子或基团时，有利于亲核加成反应的进行；反之，连有供电子(具有＋I、＋C 效应)的原子或基团时，将不利于亲核加成反应的进行。单纯从电子效应来看，醛只与一个供电子的烷基相连，而酮与两个供电子的烷基相连，因此，醛的羰基碳原子的电子云密度比酮低，容易受亲核试剂的进攻，具有比酮高的反应活性。

当羰基碳原子与碳-碳双键、苯基或具有未共用电子对原子直接相连时，其亲核加成活性要比类似的饱和醛、酮低，例如



这是因为：其一，从反应物看，当苯环与羰基直接相连时，二者处于 π-π 共轭体系，由于苯基的供电子共轭效应(＋C)，使得羰基碳原子上的正电荷减少(或者说部分正电荷离域到苯环上)，从而不利于亲核试剂的进攻，故平衡常数较小。而脂肪族醛、酮羰基碳原子上的正电荷不存在这种离域作用，因而有利于亲核试剂的进攻，故平衡常数较大。其二，从反应中间体看，苯环与羰基直接相连的反应物，其反应中间体的负电荷集中在氧原子上，使反应物因共轭效应而稳定的作用遭到破坏，因此平衡常数较小。而脂肪族醛、酮在反应前后都没有因电子离域而产生的稳定作用，或者说反应前后变化不大，因此平衡常数较大。



2) 空间效应　醛、酮化合物的羰基所连基团的体积愈大，其空间位阻或空间张力愈大，羰基的反应活性就愈小。这一方面是由于空间位阻增大，不利于亲核试剂进攻羰基碳原子；另一方面，加成后羰基碳原子由 sp^2 杂化转变成 sp^3 杂化，键角由 120°减小到 109.5°，若基团体积大，中间体(过渡状态)变得“拥挤”，体系能量升高，反应速率减慢，平衡常数减小。六甲基丙酮[$(CH_3)_3CCOC(CH_3)_3$]和双新戊基酮[2]之所以难以进行亲核加成，就是因为空间位阻太大。

环酮的亲核加成反应，空间因素的影响较为复杂。环丙酮、环丁酮、环戊酮和环己酮与 HCN 加成(20℃，96％ ECOH)的平衡常数分别为大于 10 000、100、48 和 1 000。由此可见，环丙酮最为活泼，这是因为环丙酮的角张力最大，加成转变成 α-羟基腈后，虽然会引入因重叠构象产生的键扭力，但羰基碳原子由 sp^2 杂化转变成 sp^3 杂化，中心碳原子角张力的减小大大超过环键扭力的增加，也就是说，角张力在这里起主导作用，因此其反应活性最高。

环己酮在反应后，角张力也减小，而且反应后没有产生重叠构象，故不增加环键扭力，因此反应活性也较高。而环丁酮、环戊酮由于反应后羟基与环氢产生重叠构象，其环键扭力增加较

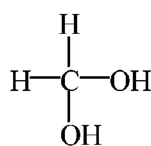
多，与角张力的减小接近抵消，故反应活性较差。

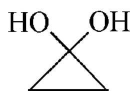
综上所述，醛、酮化合物的反应活性通常是取代基的电子效应和空间效应综合影响的结果，而且在多数情况下二者的影响是一致的。这可从表 11－1 中的数据中看出。

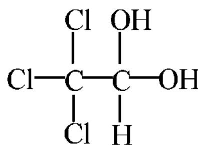
表 11－1　某些醛、酮的水合平衡常数(25℃，H_2O 中)

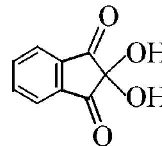
醛、酮	k	醛、酮	k
HCHO	2 280	$Cl_2CHCOCH_3$	2.9
CH_3CHO	1.06	$(ClCH_2)_2CO$	10.6
CH_3CH_2CHO	0.85	$ClCH_2CHO$	37.0
$(CH_3)_2CHCHO$	0.61	Cl_3C-CHO	2.8×10^4
$(CH_3)_3CCHO$	0.23	F_3C-CHO	2.9×10^4
CH_3COCH_3	1.4×10^{-3}	$F_3C-CO-CH_3$	35.0
$ClCH_2COCH_3$	0.11	$F_3C-CO-CF_3$	1.2×10^5

醛、酮的水合反应在合成上虽然意义不大，但对其平衡常数的研究，却可以看出不同的醛、酮亲核加成反应的难易。由表 11－1 可以看出：只有少数的简单醛、酮(如甲醛、乙醛、环丙酮)或连有强吸电子基的醛、酮(如三氯乙醛、六氟丙酮、茚三酮)才能生成较为稳定的水合物——同碳二元醇。


水合甲醛


水合环丙酮


水合三氯乙醛


水合茚三酮

另外，从反应速率的对比上也可以看出醛、酮化合物的相对反应活性。如醛、酮的硼氢化钠还原反应本质上也是亲核加成，该反应在动力学上为二级反应，其反应速率为：

$$v=k[RCOR'][BH_4^-]$$

某些醛、酮与硼氢化钠反应的反应速率为：

醛(酮)	苯甲醛	二苯甲酮	苯乙酮	丙酮
k	12 400	1.9	2.0	15.1
醛(酮)	环丁酮	环戊酮	环己酮	
k	264	7.6	161	

可见，醛的反应速率普遍较快，这是因为在反应的第一步酮的中心碳原子要从 sp^2 杂化转变成 sp^3 杂化，需要克服烃基的位阻，故反应速率较慢；而对于醛来说，氢对中心碳原子杂化状态改变的阻力是微不足道的。

从脂环酮的反应速率看，环丁酮的反应较为容易，这是因为环丁酮具有较大的角张力，当羰基转变成醇时可以缓解角张力。环己酮在形成环己醇时，没有重叠构象，故不增加环键扭力，因此反应相对比较容易。然而，环戊酮不存在角张力的缓解问题，而且在反应中因中心碳原子由 sp^2 杂化向 sp^3 杂化转变时，五元环中 OH 与 H 邻近存在着重叠构象而增加了环键扭力，导致达到反应过渡状态所需的能量较高，反应速度较慢。

(2)亲核试剂的影响

亲核试剂的性质对羰基化合物的亲核加成反应速率亦会产生一定的影响。亲核试剂的亲核能力愈强，加成反应愈容易进行。

带负电荷的亲核试剂比它的共轭酸的亲核能力强，如 $OH^- > H_2O$。

极性大的分子比极性小的分子亲核能力强，如 $HCN > H_2O$。

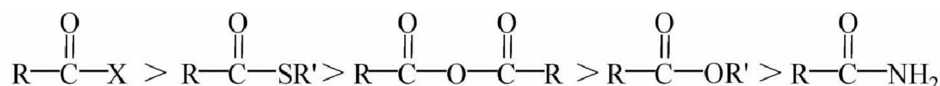
碳负离子比同周期的其他元素负离子的亲核能力强，$R_3C^- > R_2N^- > RO^- > F^-$。实际上碳负离子对羰基化合物的加成效率很高，以至反应实际上是不可逆的，而卤素负离子的加成效率很低，以至它们与羰基难以发生亲核加成反应。

亲核试剂的体积愈大，反应速率愈慢，如 HSO_3^- 与 3-戊酮加成的 K 值仅为 4×10^{-4}，而 HCN 与 2-丁酮加成的 K 值则为 38。

11.2.2　羧酸衍生物的结构与反应活性

羧酸衍生物与简单醛、酮的不同之处在于：前者有一个容易离去的基团 L 与羰基直接相连。因此，羧酸衍生物与亲核试剂进行加成-消除反应的难易，虽然与烃基的电子效应和空间效应有关，但更主要的是取决于离去基团 L 的性质和离去能力。

羧酸衍生物与亲核试剂反应的相对活性为：



这些化合物的共同特点是：与酰基直接相连的原子或基团都具有未共用电子对，由于这些基团的 p 轨道可以与羰基的 π 键发生重叠，从而强化了羰基碳原子与离去基团之间的键，因此使得离去基团不易离去。换言之，因共振作用而稳定，但因与酰基直接相连的原子或基团不同，其稳定化程度存在较大的差异。

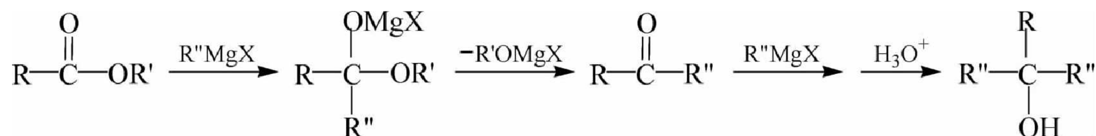
酰氯与硫醇酯要发生这种共振作用，需要羰基碳原子的 $2p$ 轨道与 Cl 或 S 的 $3p$ 轨道重叠，因其轨道大小不同，故重叠程度较小，因此它们受到的稳定化程度较小，反应活性相对较高。又因 Cl 的电负性大，具有强的吸电子诱导效应，故酰氯最为活泼。

酯和酰胺受这种共振作用的影响较大，因为轨道的重叠发生在 $2p$ 轨道之间，重叠程度较大，因而活性较差。但因氧的电负性比氮大，因此酯比酰胺活泼。

与酯相比，酸酐的轨道重叠也发生在 $2p$ 轨道之间，重叠程度较大，但酸酐是两个酰基与氧原子相连，因此酸酐中酰氧基的共振稳定作用比烷氧基小，故比酯活泼。

至于离去基团 L 的离去能力强弱，同样遵循离去基团的碱性愈强，与中心碳原子结合越牢，离去能力越差的基本规律。在上述离去基团中，Cl^- 离子的碱性最弱，最容易离去；而 NH_2^- 的碱性最强，离去能力最差。

羧酸衍生物的亲核加成反应所得产物，因亲核试剂的强弱和离去基团的不同而异。一般说来，较弱和中等强度的亲核试剂，反应将停留在生成取代产物阶段；而强亲核试剂则会进一步反应——即两次加成，最终生成醇，如

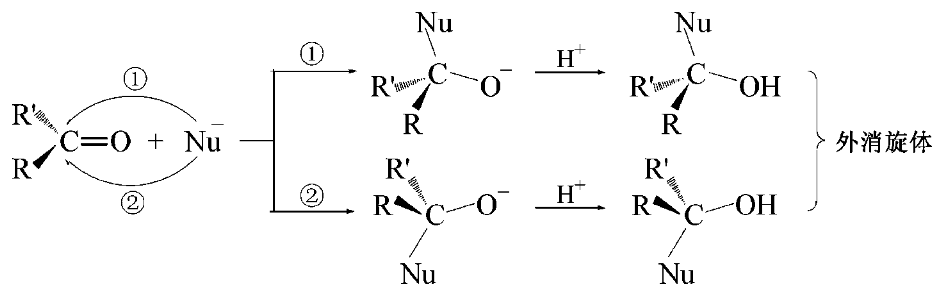


11.3 亲核加成反应的取向

11.3.1 羰基亲核加成的立体选择性

对于一般羰基化合物的亲核加成而言，如果羰基连有两个相同的原子或基团，无论在羰基平面的哪一个方向进行加成，其结果都是一样的。

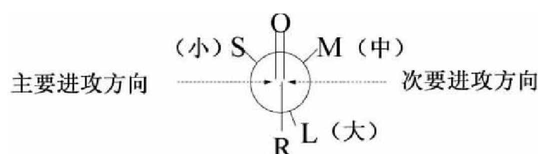
如果羰基所连的两个基团不同，则与 H-Nu 加成后在分子中引入了一个手性中心，由于亲核试剂 $\bar{Nu}$ 从 σ 键所在平面两边进攻的概率是均等的，因此得到的总是外消旋体。



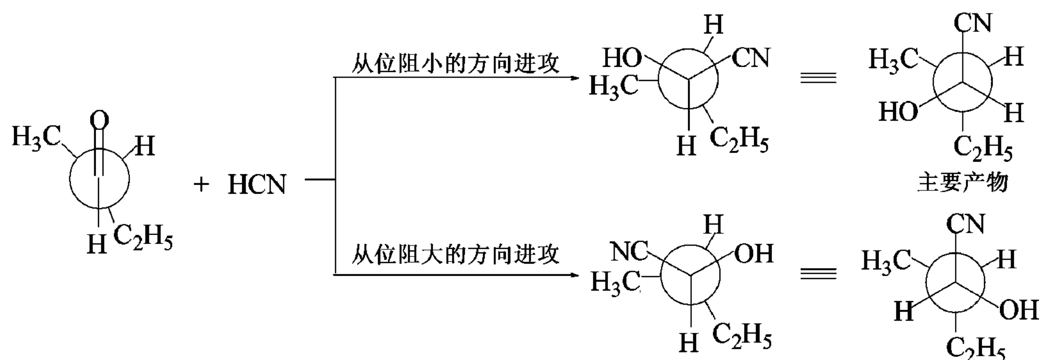
然而，当醛、酮分子的 α - 碳原子为手性碳原子时，亲核试剂 Nu^- 从 σ 键所在平面两边进攻的概率则不一定均等，加成后又增加了一个手性碳原子，得到的两个非对映体也不一定是等量的。大量实验事实表明，其加成的立体化学遵循 **Cram 规则和 Cornforth 规则**，这两个经验规律的基本内容是：反应中亲核试剂总是优先从空间位阻小的方向进攻羰基，对应于这种加成的反应物优势构象所导致的产物为主要产物。

(1)Cram 规律一[3]

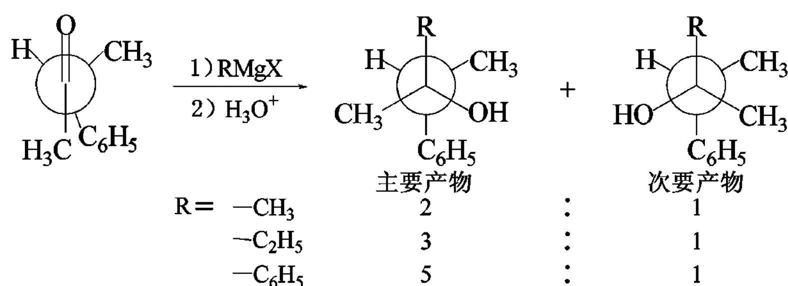
假定反应底物起反应时的构象是羰基位于连接的手性碳原子的 M(中)和 S(小)基团之间，那么，$\bar{Nu}$ 优先从位阻小的 S 一边进攻羰基。



例如

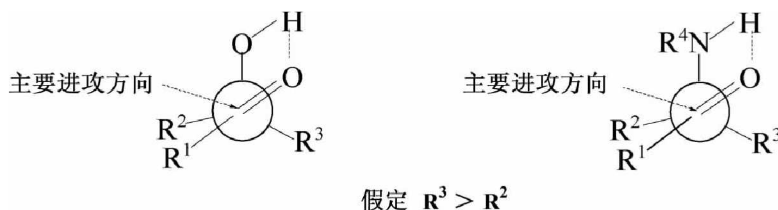


醛、酮与 Grignard 试剂的加成同样遵循 Cram 规律，如

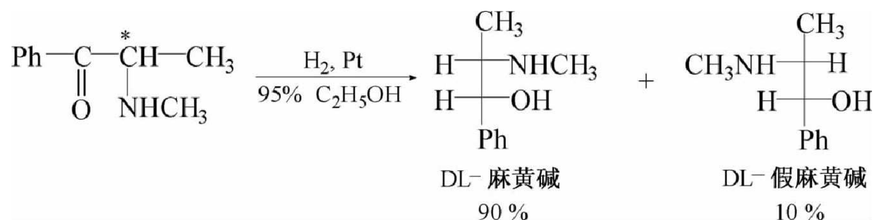


(2)Cram 规律二[3]

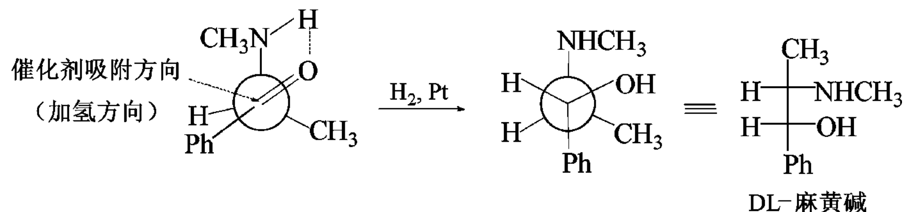
当醛、酮的手性碳原子连有一个—OH 或—NH_2，即可与羰基氧原子形成氢键的基团时，其主要产物是 Nu^- 从含氢键的环空间位阻小的一边进攻羰基得到的产物。



例如 α -甲氨基苯丙酮的 α -碳原子是一个手性碳原子，用催化氢化还原时，得到近 90%的 DL-麻黄碱。



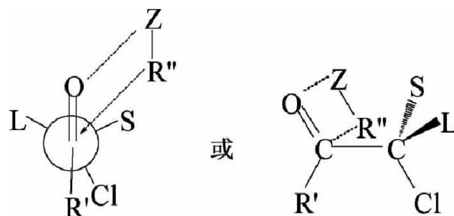
DL-麻黄碱之所以能成为主要产物是由于羰基氧原子和不对称的 α-碳原子上的甲氨基氮原子之间可以形成氢键，从而使 α-甲氨基苯丙酮分子内的各原子和基团具有如下的空间排布：



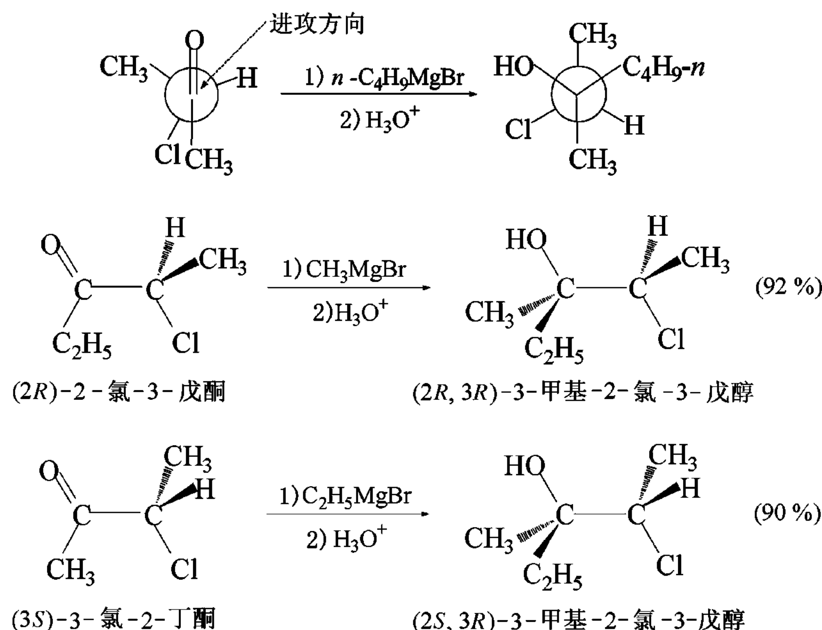
这样，催化剂倾向于从羰基空间位阻小的氢原子一边方向吸附反应物分子，这就导致氢从这个方向对羰基加成。

(3)Cornforth 规则[4]

当酮的手性碳原子连有极性基团(如卤素)时，因卤原子和羰基氧原子均为电负性很强的原子，二者相互排斥的结果，形成了“类反型”构象，此时卤原子与羰基处于对位交叉式，试剂从空间位阻小的一方进攻。



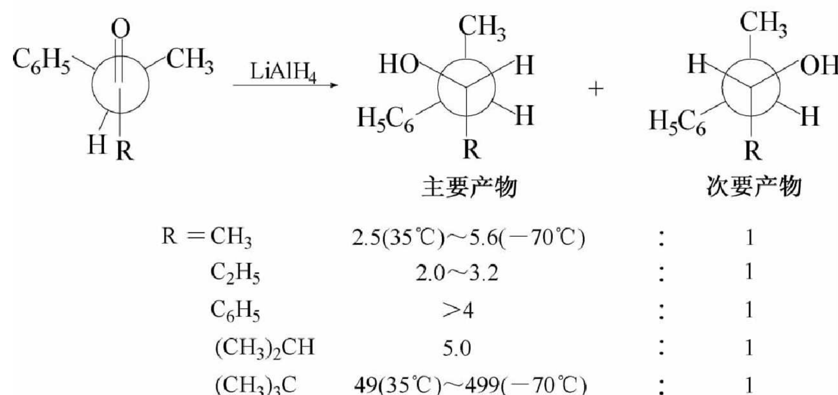
例如



11.3.2 络合金属氢化物亲核加成的立体化学

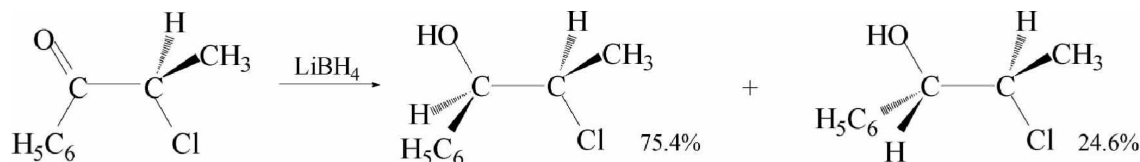
对于非环状的醛、酮与氢负离子给予体的亲核加成，氢负离子从羰基所在平面的上方或下方进攻羰基碳原子的概率相当，因此产物没有立体选择性。

然而，当 α-碳原子为手性碳原子时，与羰基化合物同其他亲核试剂的加成相似，其加成的立体化学同样遵循 Cram 规律，得到以一种立体异构体为主的产物。主要产物和次要产物的比例因化合物不同而异，例如



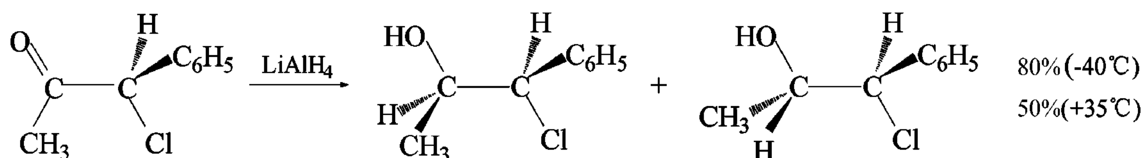
R	主要产物	:	次要产物
R ＝CH$_3$	2.5(35℃)～5.6(－70℃)	:	1
C$_2$H$_5$	2.0～3.2	:	1
C$_6$H$_5$	＞4	:	1
(CH$_3$)$_2$CH	5.0	:	1
(CH$_3$)$_3$C	49(35℃)～499(－70℃)	:	1

同样，酮的手性碳原子连有卤素时，与氢负离子的加成也遵循 Cornforth 规则，例如

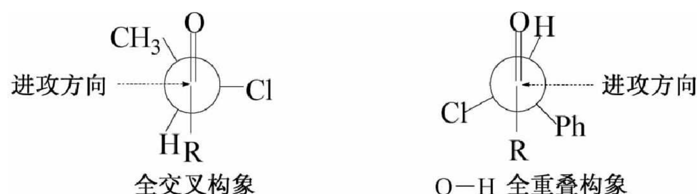


这里值得注意的是：当不对称的 α-碳原子上的烃基(CH_3)增大至和 Cl 原子的空间效应相

差不大的苯基(C_6H_5)时,产物的比例就可能发生变化,例如[5]



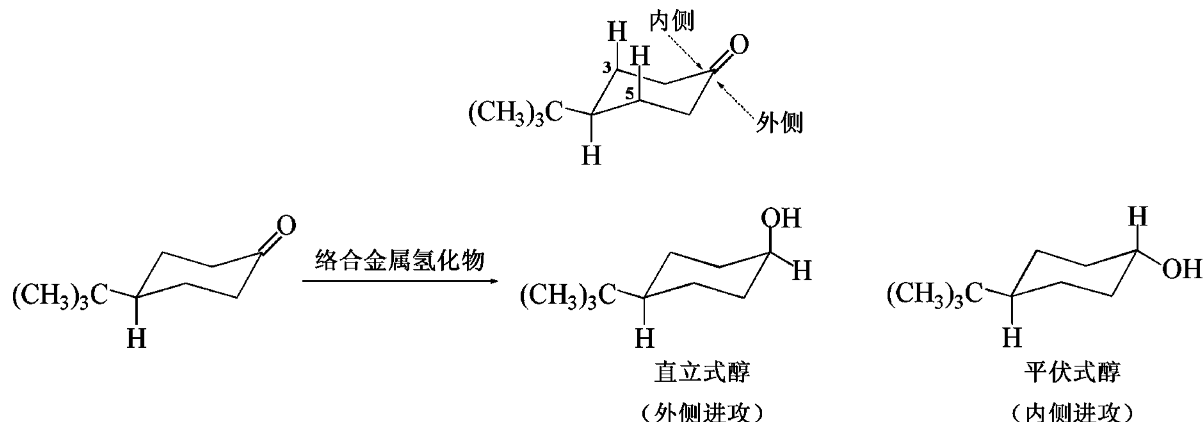
这是因为普通的α-卤代酮是以全交叉式构象为优势构象,但当α-碳原子上的甲基换成苯基时,由于O、Cl、Ph都是富电子基团,则O—H以重叠构象为优势构象,这样可以保持基团相互间的距离较大。在这种情况下,氢负离子便倾向于从电负性较小的苯基一边接近羰基碳原子,从而导致主要加成方向的改变。



非对称环酮被络合金属氢化物还原成相应的仲醇,是环酮羰基最为重要的加成反应,也是研究得比较清楚的一个反应。下面主要讨论环酮的羰基还原成醇羟基反应的立体化学。

(1)取代环己酮的还原

取代环己酮还原成仲醇,其立体化学的规律性较为明显。例如:叔丁基环己酮,根据构象分析可知,体积较大的叔丁基只能以e键与环连接,且环的翻转亦很困难,甚至不能翻转,故3,5-位氢原子对Nu^-的接近有一定的阻碍作用,造成羰基的内侧比外侧拥挤,体积大的Nu^-易从外侧进攻,生成-OH在a键的醇(直立式醇)。



至于取代环己酮与络合金属氢化物反应,究竟是生成直立式醇还是平伏式醇,将取决于反应物和络合金属氢化物的结构,如表11-2所示。

由表11-2可以看出:空间效应较小的氢负离子给予体,主要将环己酮类化合物还原成平伏式醇;而空间效应较大的氢负离子给予体,则主要将环己酮类化合物还原成直立式醇。

空间效应较大的氢负离子给予体,主要将环己酮类化合物还原成直立式醇是因为试剂从外侧进攻具有较大的空间,而有利于体积较大的试剂接近反应中心,这里称之为**空间接近控制**(steric approach control)。

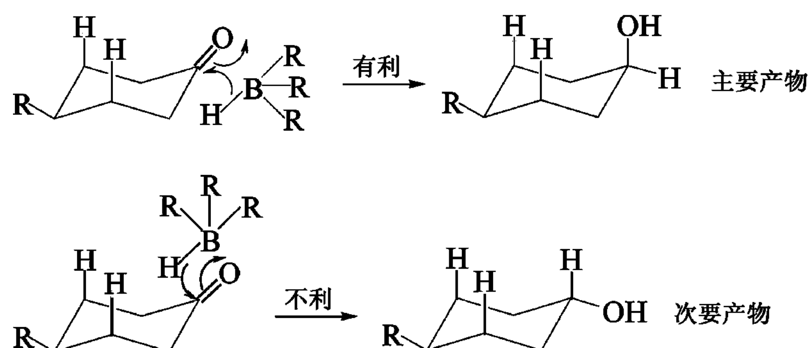
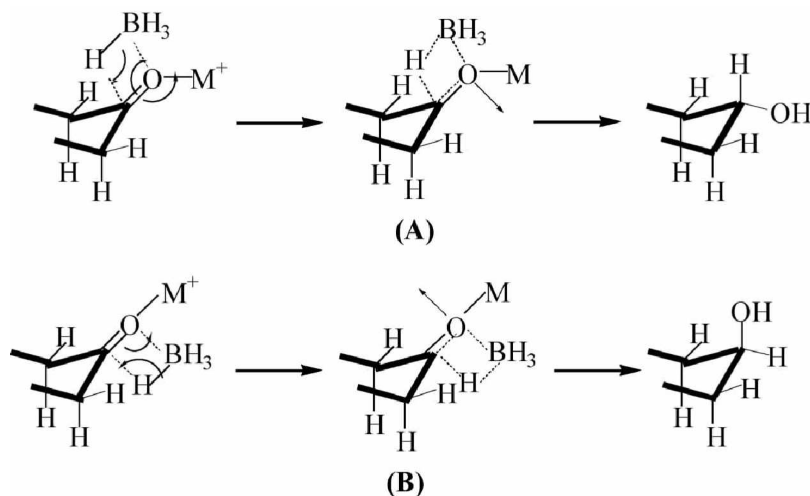


表 11－2 负氢离子还原的立体化学

络合金属氢化物	$(CH_3)_3C$-（4-叔丁基环己酮）	CH_3（2-甲基环己酮）（直立式醇）	H_3C, CH_3, CH_3（3,3,5-三甲基环己酮）
$NaBH_4$	20	25	58
$LiAlH_4$	8	24	83
$LiAl[OC(CH_3)_3]_3H$	9	36	95
$[C_2H_5CH(CH_3)]_3BH^- Li^+$	93	98	99.8
$[(CH_3)_2CHCH(CH_3)]_3BH^- Li^+$	>99	>99	

至于空间效应较小的氢负离子给予体，为什么将环己酮类化合物主要还原成平伏式醇，人们的认识尚不统一，其最新解释是：由于生成平伏式醇和直立式醇的两种过渡状态产生的扭转张力不同造成的。其过渡态如下式所示



在过渡态(A)中，试剂从内侧进攻，使羰基偏向于水平方向，故环系比较平展，并不增加扭转张力；然而，在过渡态(B)中，试剂从外侧进攻，羰基将偏向于垂直方向，使环的曲折程度增大，从而使扭转张力增加。因此，过渡态(A)的能量低于过渡态(B)，较为稳定，更容易生成，所以环己酮类化合物主要还原成平伏式醇。

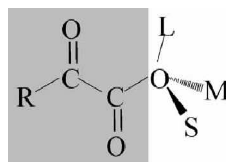
然而，当取代环己酮的 3-位或 5-位连有较大的取代基时，由于立体效应的影响，即使氢负离子给予体的体积较小，其产物也将是直立式醇。

(2)较复杂的**稠环酮**类

当羰基一边位阻很大时,无论体积大还是小都倾向于从位阻小的一边进攻。而对于碳桥一边位阻较小的降樟脑,情况则不同。体积大的还原剂主要从位阻小的内侧进攻,得到外型降冰片;若采用体积小的还原剂,则得到内型降冰片(参见 7.5)。

(3)手性 α-酮酸酯的不对称还原——Prelog 规则

非手性的 α-酮酸与手性醇作用生成手性的 α-酮酸酯,其优势构象是:两个带有部分负电荷的羰基氧原子因相互排斥作用而处于反式共平面,而醇基手性碳原子上两个较小的基团位于酯羰基两侧呈交错位置排列,如右式所示。



反式共平面

当与 Grignad 试剂或 $NaHB_4$ 作用时,得到两个非对映异构体——羟基酸酯的混合物,该混合物经水解后得到含对映体之一较多的羟基酸混合物,而呈现旋光性。

Prelog 指出:手性醇的构型和所生成两个羟基酸对映体的多寡具有如下关系:

R—C(=O)—COOH + HO—C(L)(M)(S) → ① / ② NaBH₄ → H₂O

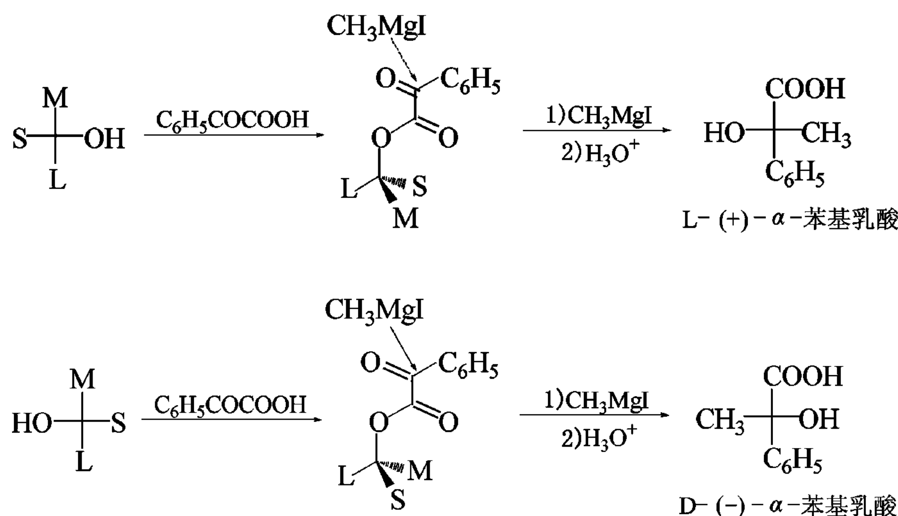
主要产物 + HO—C(L)(M)(S)　次要产物　　次要产物 + HO—C(L)(S)(M)　主要产物

L-羟基酸　D-羟基酸　L-羟基酸　D-羟基酸

即:试剂从最小基团 S 一侧进攻为主要产物(优势构型产物),这就是 **Prelog 规则**。

由此可见,Prelog 论证的是醇的手性部分与最终产物之间的构型关系,因此,我们应用 Prelog 规则不仅可以推测 α-酮酸类化合物不对称还原的优势构型产物,而且还可以判断所用手

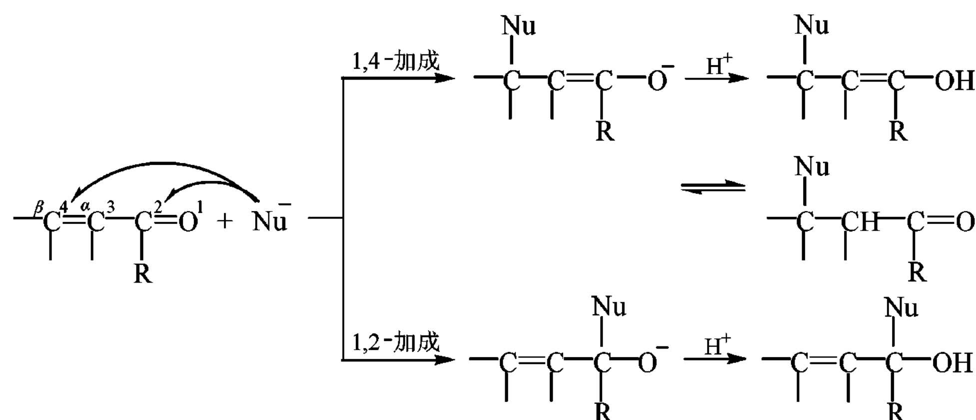
性醇的构型。例如用苯乙酮酸与手性醇酯化后，与 CH_3MgI 作用，经水解得到的优势产物为



反应式中的L、M、S一般是指烃基和氢原子，氢原子无疑是最小的取代基。若为其他支链烃基或不同类型的基团，基团大小的次序按 R/S 命名中的次序规则来确定。

11.3.3 α,β-不饱和羰基化合物的亲核加成取向

α,β-不饱和羰基化合物是一个 π-π 共轭体系，当其进行亲核加成时，亲核试剂 Nu^- 可以进攻羰基得到1,2-加成产物，也可以进攻远离羰基的 β-碳原子，发生共轭加成得到1,4-加成产物。



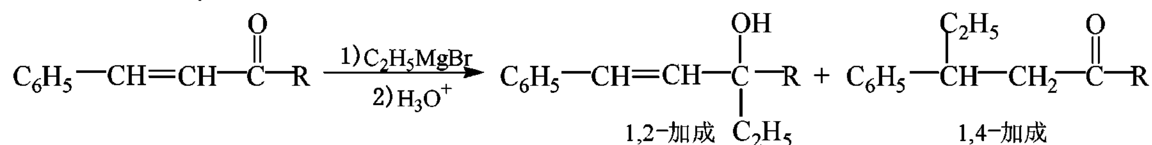
R＝H、CH_3(或烷基)、芳基、OR等。

Nu^-＝CN^-、OH^-、^-OCOR、RHN^-、RS^-、RO^-等。

α,β-不饱和羰基化合物的亲核加成反应的加成方式，视羰基的反应活性、亲核试剂的亲核能力、反应条件而定。

(1)反应底物

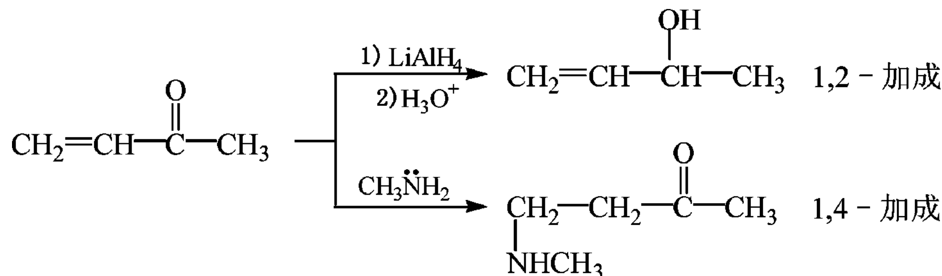
α,β-不饱和醛的羰基较活泼、空间位阻较小，故常按1,2-加成方式与RMgX、HCN等亲核试剂作用；而α,β-不饱和酮则因空间效应的影响，按1,4-加成方式进行，例如



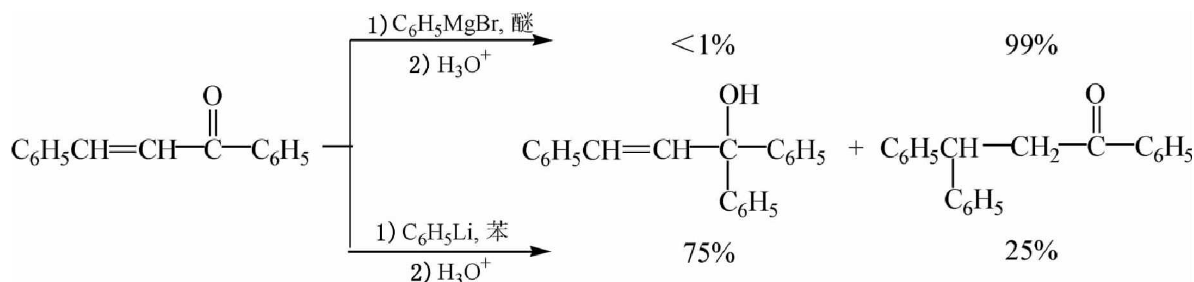
R=	H	CH_3	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	$C(CH_3)_3$	C_6H_5
1,4-加成	0	60	71	100	100	99

(2)亲核试剂

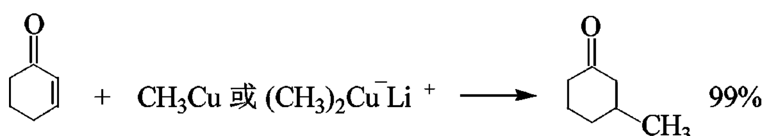
通常情况下,强碱性亲核试剂(如 RMgX、$LiAlH_4$等)主要进攻羰基,发生 1,2-加成反应;而弱碱性亲核试剂(如 CN^-、RNH_2等)则优先进攻碳-碳双键,发生 1,4-加成反应,例如



即使同为强碱性亲核试剂,在对同一 α,β-不饱和羰基化合物的加成时,其加成方式亦会因亲核试剂的不同而异。例如

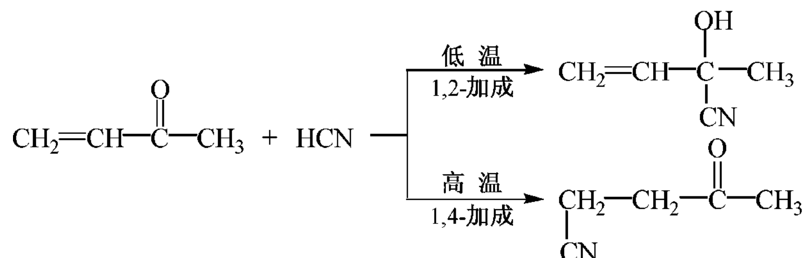


有机铜化合物与 α,β-不饱和酮反应具有很高的选择性,其 1,4-加成产物的产率极高,如



(3)反应温度

对于一定的反应物,一般说来,温度升高有利于 1,4-加成产物的生成。



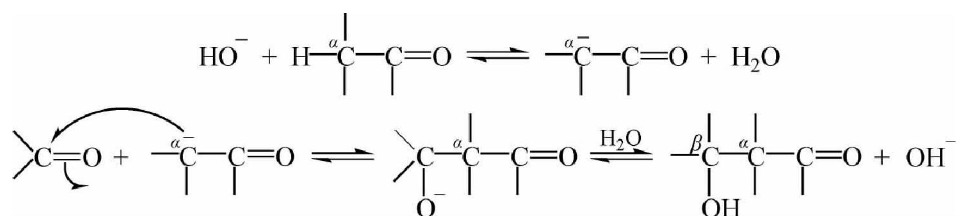
总之,在共轭加成中,1,2-加成反应属于动力学控制,其反应速率较快;1,4-加成反应属于热力学控制,其反应速率较慢。因此,若反应是可逆的,在达到平衡时,1,4-加成产物是主要的;若反应是不可逆的,则 1,2-加成产物是主要的。

11.4 几个重要的碳-氧双键亲核加成反应

11.4.1 羟醛缩合反应

醛或酮的α-碳原子加到另一分子醛或酮的羰基碳原子上的反应称为**羟醛**(或醇醛)**缩合**(aldol condensation)。

羟醛缩合为可逆反应,该反应可以被碱催化,常用的碱可以是 OH^- 和 RO^-。其反应机理可表述如下:

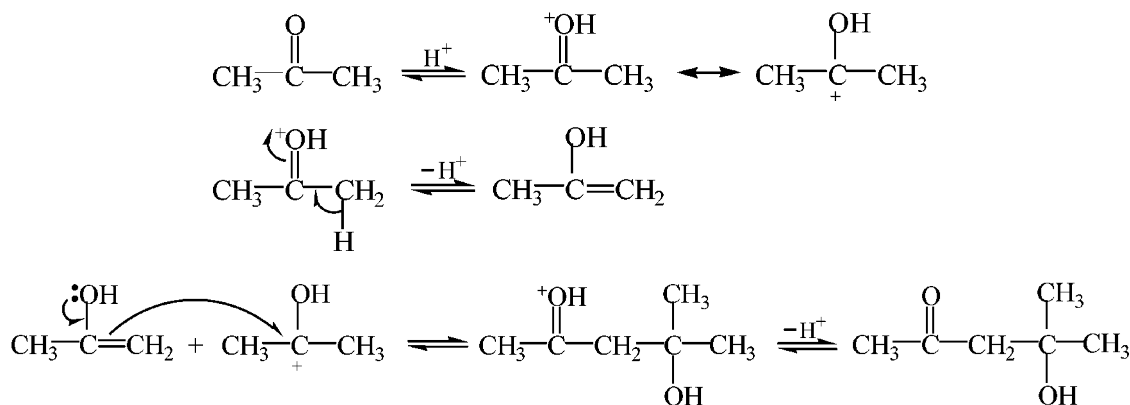


动力学研究表明:碱催化的羟醛缩合在水溶液中为二级反应,对醛和碱均为一级。

$$v \propto [\mathrm{RCHO}][\mathrm{OH^-}]$$

对醛的缩合(如乙醛)而言,决定反应速率的关键步骤是第一步——碳负离子的生成;而对于酮的缩合(如丙酮),决定反应速率的关键步骤则是第二步——碳负离子与另一分子丙酮的亲核加成。这可以用氘同位素交换反应得到证明:乙醛在 D_2O 中进行缩合,在未反应的乙醛中,没有发现 D 和 H 的交换,说明 D_2O 中的 D 并没有与碳负离子结合逆转生成醛,即反应的第二步比第一步快得多,以致使第一步反应成为不可逆的,平衡几乎都移向右边;然而,丙酮在 D_2O 中进行缩合,在未反应的丙酮中,发现丙酮甲基上有 D 和 H 的交换,说明平衡移向左边,即第二步反应比第一步要慢得多,因此,在酮的缩合中第二步成为决定反应速率的关键步骤。

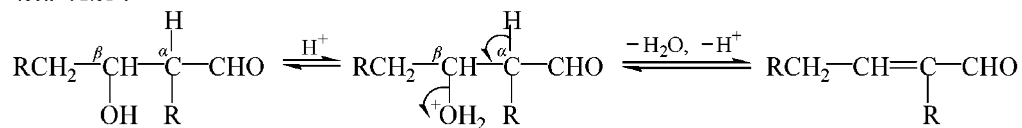
羟醛缩合反应也可以在酸催化下进行,其反应机理为:



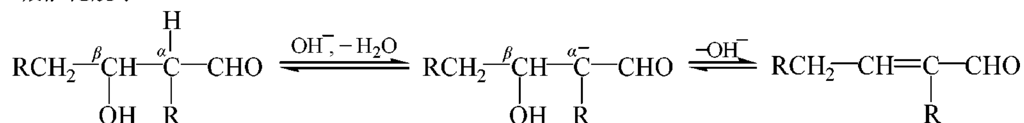
在酸催化下,酮比较容易发生缩合反应。

β-羟基醛(酮)在酸或碱的作用下则可发生脱水,生成α,β-不饱和醛(酮)。

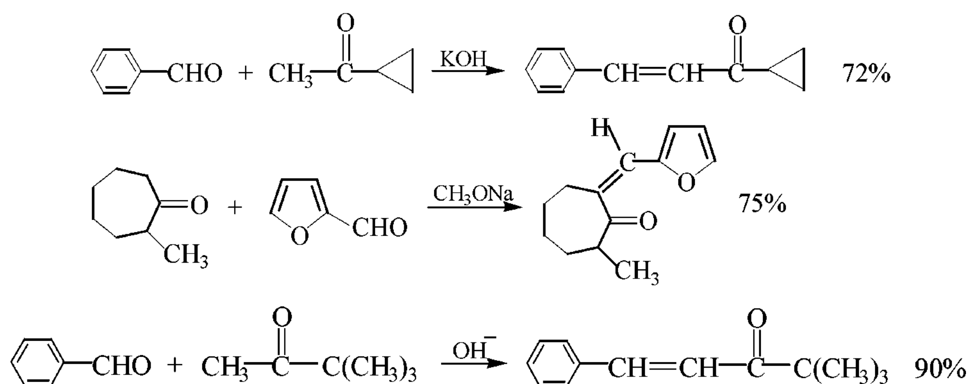
酸催化脱水：



碱催化脱水：



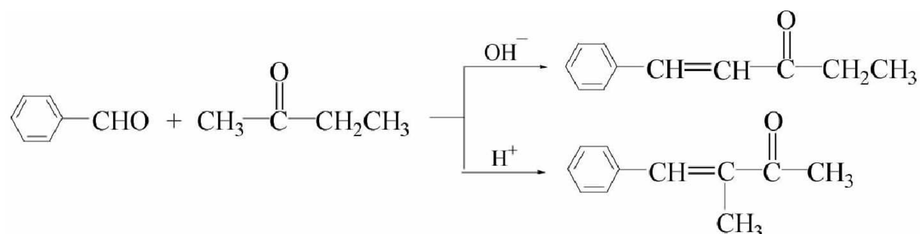
两个都含有 α-H 的不同醛(酮)进行缩合，称之为交错缩合，但交错缩合会得到四种不同的产物，因而在合成上没有什么价值。然而，芳香醛与含有 α-H 的醛(酮)的交错缩合，产率较高，因而具有合成意义，该反应称为 **Claisen-Schmidt 缩合**。



在这里值得注意的是：当芳醛与甲基酮进行碱性缩合时，所得的不饱和酮明显地倾向于生成反式双键，这种立体选择性发生在脱水阶段。在脱水阶段的过渡状态中，由于酮的取代基(R)与苯基之间存在着空间相互作用，因此不利于消除生成顺式双键；而在消除生成反式双键的过渡状态中，不存在上述空间的相互作用。



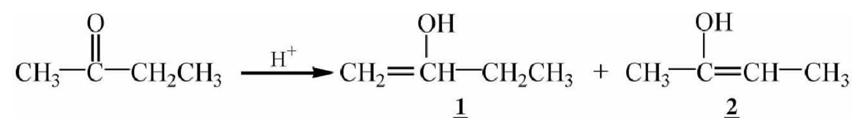
醛与不对称酮的 Claisen-Schmidt 缩合在酸性条件和碱性条件下反应会得到不同的产物。例如：苯甲醛与丁酮的缩合，在碱性条件下主要得到直链的缩合产物，而在酸性条件下主要得到 α-位带有支链的缩合产物。



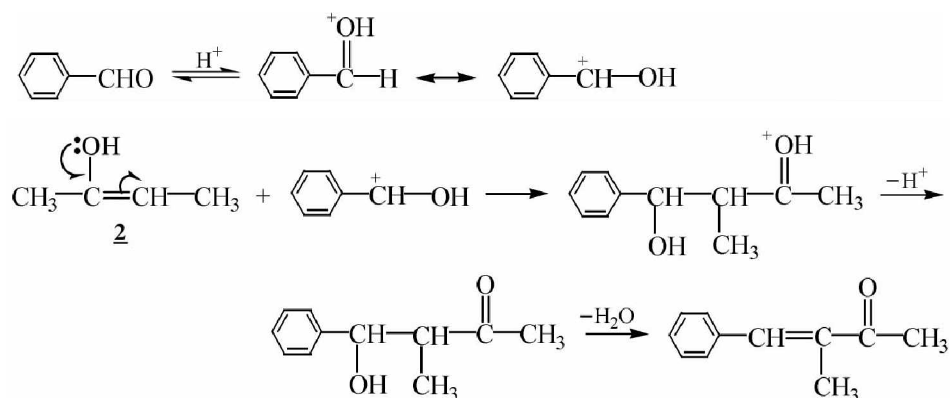
造成上述结果的原因表面看来似乎与空间位阻有关，实际上是由于酸碱催化的机理不同

所致。

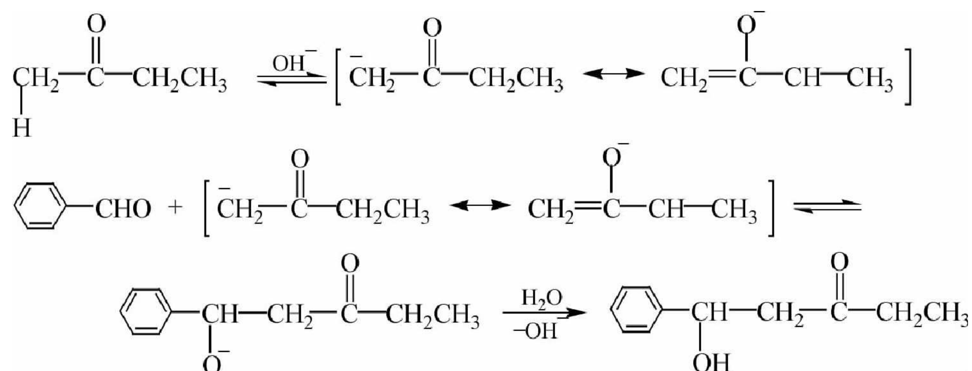
酸催化下，酮的烯醇化方式有两种可能：



在这两种烯醇结构中，**2** 有六个 C—H 键参加的 σ-π 超共轭效应，而 **1** 只有两个 C—H 键参加的 σ-π 超共轭效应，因此 **2** 要比 **1** 的能量低且稳定，故 **2** 成为酸催化的主要产物。反应按下式进行：

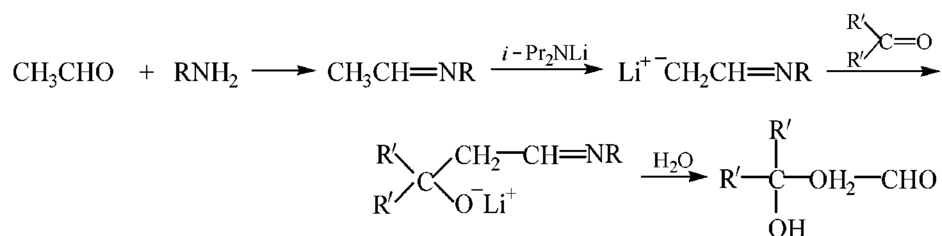


然而，在碱催化下，碱更容易夺取 CH_3 上的质子，这不仅是因为 CH_3 上的质子酸性比 CH_2 的酸性强，空间位阻小，而且生成的碳负离子更稳定。反应按下式进行：

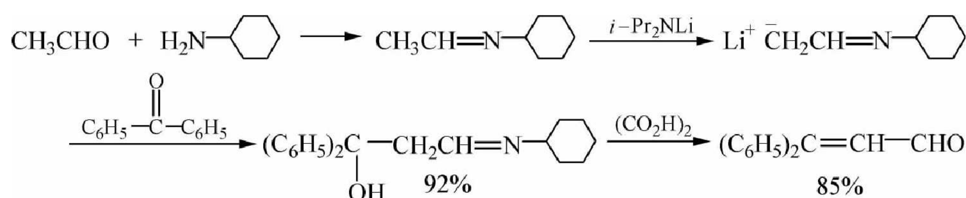


为了减少醛、酮缩合反应的副产物，使其更具有实用价值，可以采用下面几种方法：

1）为使酮的羰基与醛的 α-H 缩合，可以先将醛转化成 Schiff 碱，然后在二异丙氨基锂（i-Pr_2NLi，即 LDA）的催化下与酮作用，反应过程可表示如下：

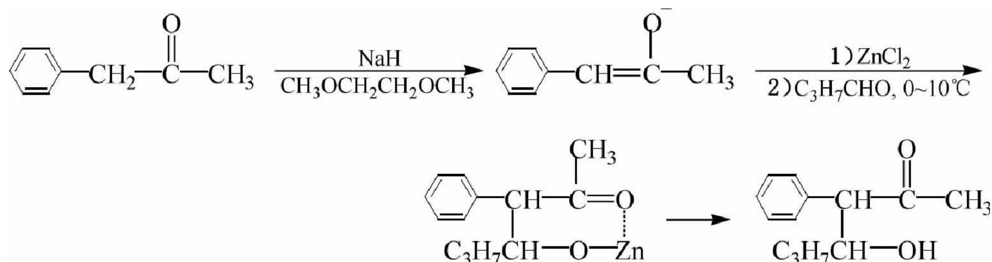


例如

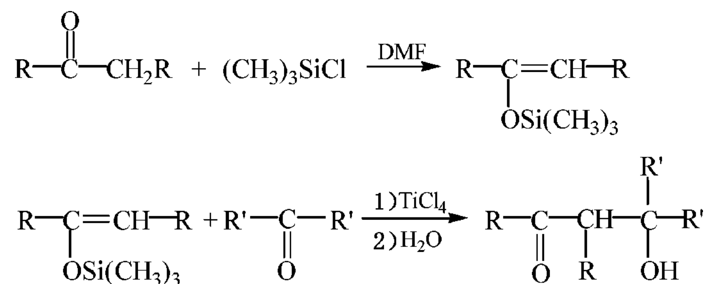


2)先将醛、酮与 LiH 或 NaH 转化成烯醇盐，然后在 $ZnCl_2$ 或 $MgCl_2$ 存在下加到另一种醛中，由于 $ZnCl_2$ 与烯醇盐及另一分子醛能生成稳定的螯合物，可以阻止缩合反应的逆转，从而使羟醛缩合能得到较好的产率[7]。

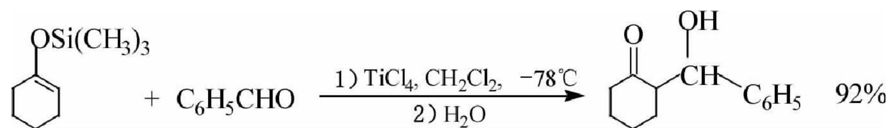
例如：苯基丙酮与丁醛的选择性缩合反应可达到 54%。



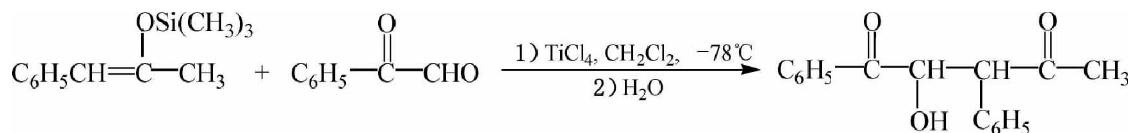
3)先将酮转变成烯醇硅醚，再在 $TiCl_4$ 催化下与醛或酮作用，从而得到高产率的缩合产物[8]，其反应过程可表示如下：



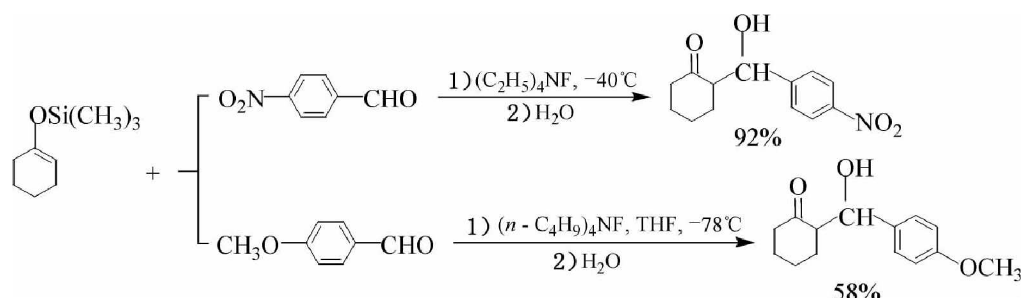
例如



对于分子中同时含有醛基和羰基的羰基化合物，烯醇硅醚将优先与更活泼的醛基发生反应，如：

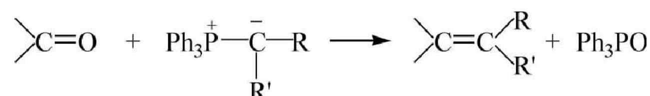


通过烯醇硅醚进行缩合，在一定量的含氟季铵盐催化下，也可以和许多醛在低温下发生羟醛缩合反应，且有较好的产率[9]，如

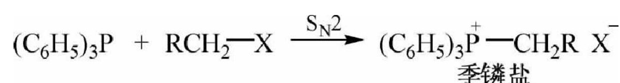


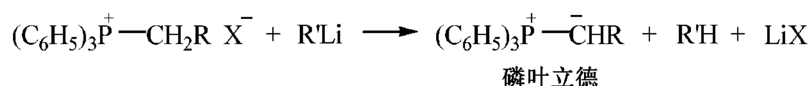
11.4.2 Wittig 反应

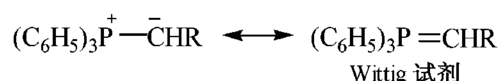
醛或酮用磷叶立德(phosphorus ylide)处理得到烯烃的反应称为 **Wittig 反应。**



亲核性的三苯基膦与卤代烃作用生成季𬭸盐,再用强碱处理,除去烷基上的 α-H 原子后得到的**内𬭸盐**即为称**磷叶立德**。







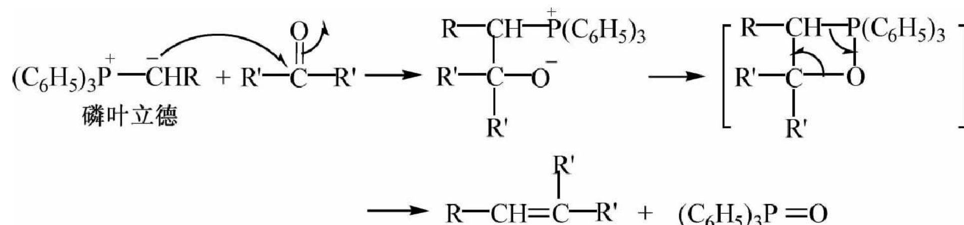
目前研究最多的磷叶立德根据结构可分为三类:

活泼的磷叶立德——R=烷基或环烷基;中等活泼的磷叶立德——R=烯基或芳基;稳定的磷叶立德——R=COOR′、COOH、CN 等强吸电子基。

制备磷叶立德所用的碱亦因其结构而异。制备活泼的磷叶立德必须使用 C_6H_5Li、C_4H_9Li和 $NaNH_2$等强碱;而制备稳定的磷叶立德则使用 RONa 或 NaOH 即可。

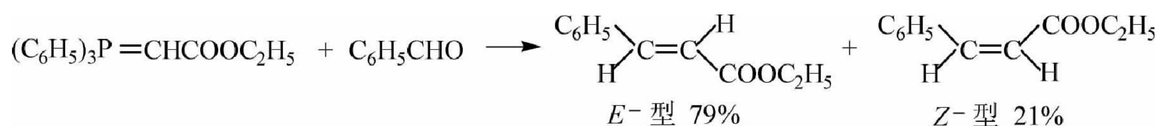
关于 Wittig 反应的机理基本上有两种观点:

1)**内𬭸盐机理**[10] 该机理认为:磷叶立德是作为亲核试剂首先进攻醛、酮的羰基碳原子形成内𬭸盐,由于磷对氧具有较大的亲和力而形成一个四元环的过渡态,继而分解得到烯烃和三苯氧膦。

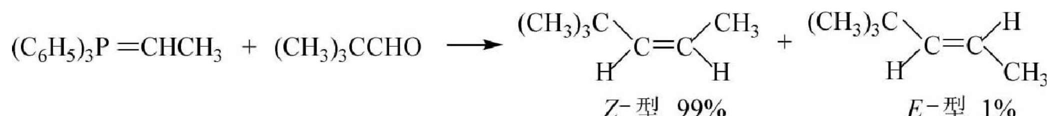


该机理可以较好地解释 Wittig 反应中立体化学的一般规律。

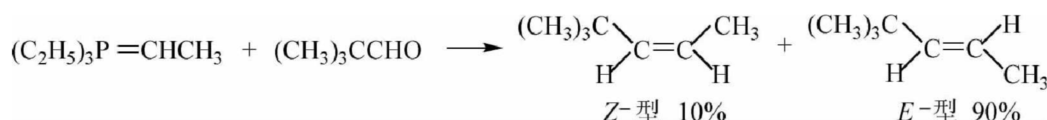
稳定的磷叶立德的 α-碳上连有吸电子基时,由于降低了 α-碳原子的亲核性而不利于反应的进行,故反应是受热力学控制的,主要产物为更稳定的 E-烯烃,如



活泼的磷叶立德的α-碳上连有供电子基时，α-碳原子上的电子云密度增加，亲核性增强，故有利于反应的进行，反应受动力学控制，主要产物为Z-烯烃，如

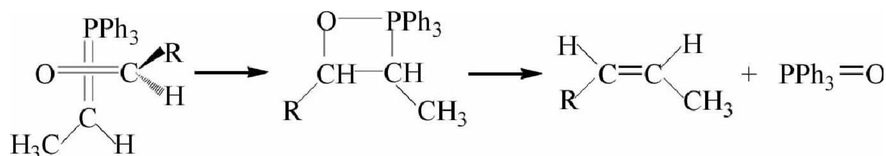


然而，若将 Wittig 试剂换成三乙基鏻盐，活泼的磷叶立德将得到E-型产物为主的烯烃[11]。



虽然内鏻盐机理能解释 Wittig 反应中立体化学的一些问题，但内鏻盐是否存在，至今还缺乏直接的实验证据。

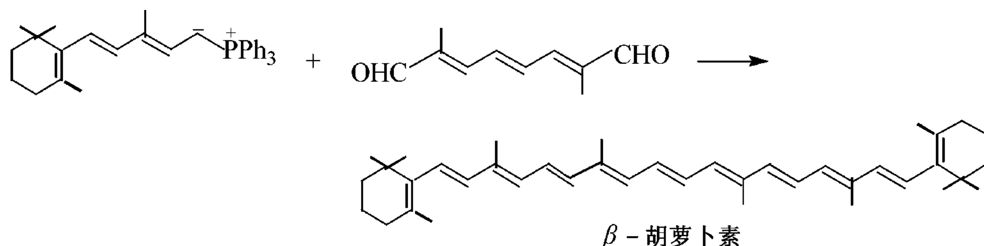
2）膦氧杂四元环机理　该机理认为：Wittig 反应不必经过内鏻盐，而是直接形成**膦氧杂四元环**，并用 X 射线晶体结构测定，证实了四元环的结构[12,13]。由此提出了磷叶立德首先与醛（或酮）发生同面-异面[2+2]环加成（表示为$\pi 2s+\pi 2a$），直接形成膦氧杂四元环，然后分解生成烯烃。



这种机理预见了无支链的活泼叶立德与位阻较大的醛反应具有高度的立体选择性——生成Z-型烯烃。

一般认为：Wittig 反应的反应机理与反应物的结构和反应条件有关。在低温下，活泼的叶立德在无盐体系中是通过膦氧杂四元环机理进行反应的；而在有盐体系中（如锂盐）则可能是按内鏻盐机理进行反应的。不过就该反应机理研究的报道情况来看，多数还是倾向于膦氧杂四元环机理[14,15]。

由于 Wittig 反应条件温和，与α,β-不饱和醛、酮的反应一般不发生 1,4-加成，因此是合成烯类化合物的重要方法。例如，维生素 A 和β-胡萝卜素的合成：



β-紫罗兰酮 $\xrightarrow{CH\equiv CLi}$ $\xrightarrow[Pd\text{-}CaCO_3,\ Pb^{2+}]{H_2}$ $\xrightarrow[2)\ C_2H_5ONa]{1)\ Ph_3P^+\cdot HCl^-}$ $=PPh_3$ $\xrightarrow[(C_2H_5)_2O]{OHC-\cdots-COOCH_3}$ $COOCH_3$ $\xrightarrow{LiAlH_4}$ CH_2OH

维生素 A

Wittig 反应亦有不足之处，即磷叶立德不能与位阻大的酮反应，也不能与酯反应。然而，苯甲硫醚与羰基化合物的作用则可弥补 Wittig 反应的不足。

苯甲硫醚在 THF 中与正丁基锂及偶氮双环[2.2.2]辛烷作用，生成的苯硫甲基锂能顺利地与位阻酮、有机酸酯反应，然后用正丁基锂及苯甲酸酐处理，最后与锂-液氨反应生成末端烯烃。

$\xrightarrow[2)\ n\text{-}C_4H_9Li/(C_6H_5CO)_2O]{1)\ C_6H_5S\bar{C}H_2Li^+}$ (C_6H_5COO, $CH_2SC_6H_5$) 49% $\xrightarrow{Li/液NH_3}$ ($=CH_2$) 64%

$$CH_3(CH_2)_8COOCH_3 \xrightarrow[-25^\circ C]{2\ C_6H_5SCH_2Li^+} CH_3(CH_2)_8C(OH)(CH_2SC_6H_5)_2 \quad 73\%$$

$$\xrightarrow[2)\ Li/液NH_3]{1)\ n\text{-}C_4H_9Li/(C_6H_5CO)_2O} CH_3(CH_2)_8C(CH_3)=CH_2 \quad 60\%$$

近 20 多年来，Wittig 反应的研究发展颇为迅速，其改良方法也很多，其中用**膦酸酯**代替常规的 Wittig 试剂与羰基化合物缩合生成烯烃就是 Wittig 反应的重要改良，称为 **Wittig-Horner 反应**。

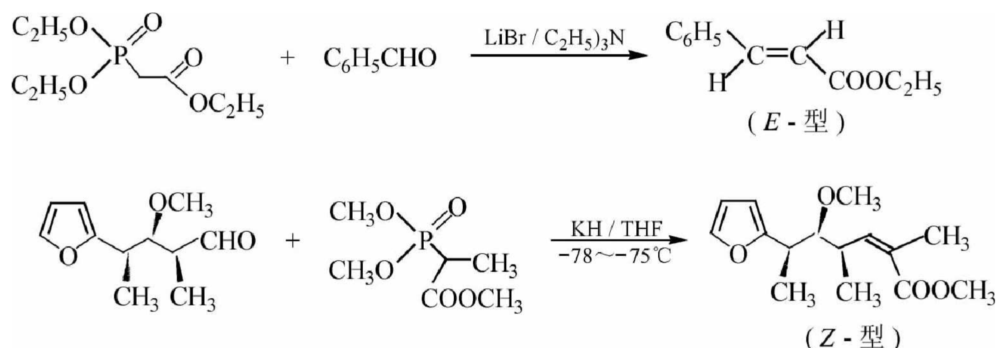
$$RCH_2X + P(OC_2H_5)_3 \longrightarrow RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OC_2H_5)_2 \xrightarrow{n\text{-}C_4H_9Li} [R\bar{C}H\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OC_2H_5)_2]Li^+$$

$$\xrightarrow{R'R''C=O} R'-\underset{R''}{\overset{OH}{C}}-\underset{R}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{P}}(C_2H_5)_2 \xrightarrow[\triangle]{C_6H_6} R'R''C=CHR + HOP(OC_2H_5)_2$$

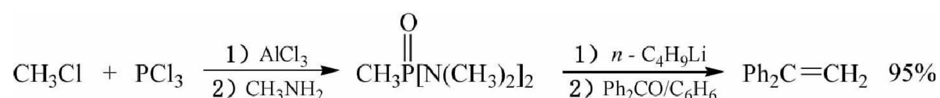
由于膦酸酯碳负离子比磷叶立德的亲核性强，因此，膦酸酯碳负离子不仅能在温和的条件下与各种不同的醛、酮进行反应，且能与一些难以发生 Wittig 反应的醛、酮进行反应，例如[16]

CH_3, $OSi(CH_2)_2{}^tBu$, $P(O)(OCH_3)_2$ $\xrightarrow{NaH/DMF}$ CH_3, $OSi(CH_2)_2{}^tBu$ 89%

Wittig-Horner 反应的立体选择性也较强，其产物主要是 E-型异构体，但金属离子、溶剂、反应温度、膦酸酯中烷氧基的结构等均可影响其立体选择性，例如[17]

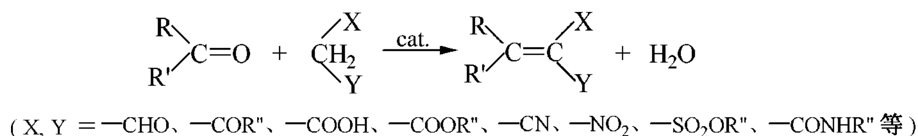


膦酰胺亦可发生类似的反应，因各种膦酰胺容易由相应的卤代烃制备，故该法广泛用于取代烯烃的合成[18]。



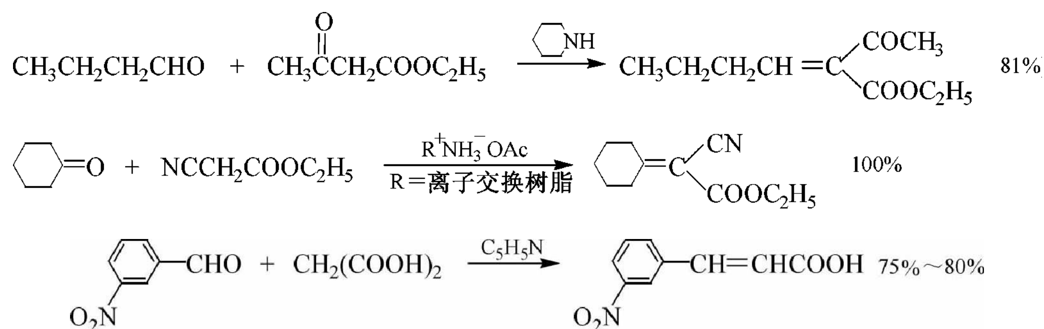
11.4.3　Knoevenagel 反应

活泼亚甲基化合物在胺类或其羧酸盐的催化作用下，与醛、酮作用发生缩合，生成 α,β-不饱和化合物的反应称为 **Knoevenagel 反应**。



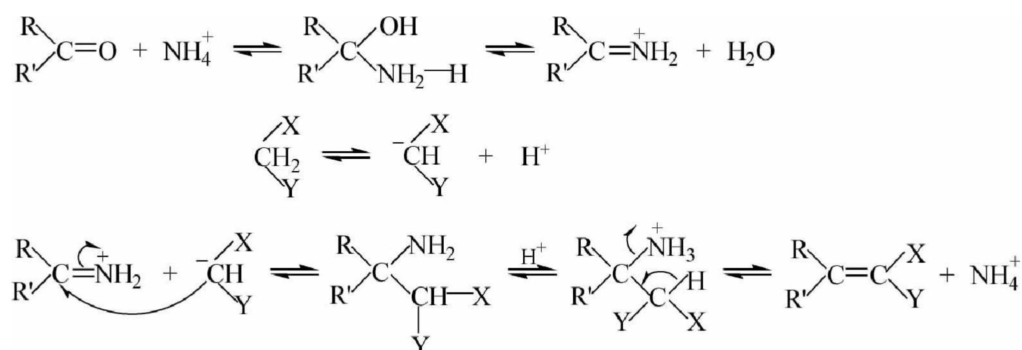
常用的催化剂有吡啶、哌啶、二乙胺及其羧酸盐，以及氢氧化钠、碳酸钠及其盐类。为使反应进行得更完全，常用苯、甲苯为带水剂。

例如



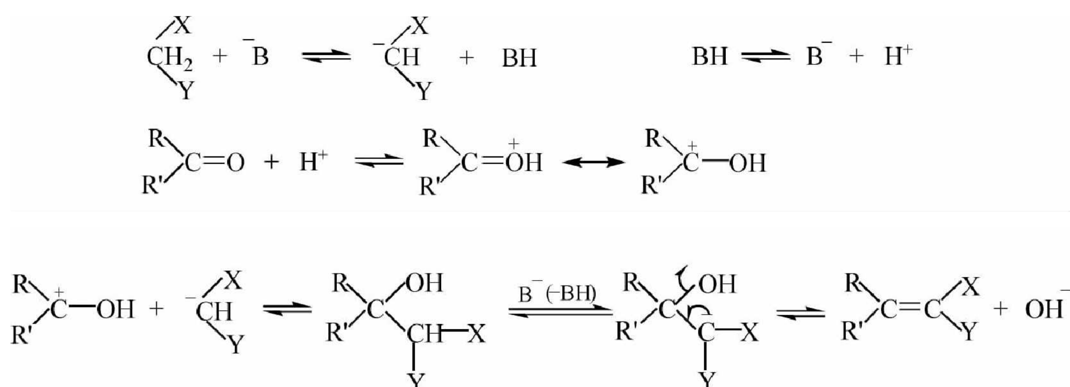
有关 Knoevenagel 反应的机理主要有两种解释：

1）**亚胺中间体机理**　该机理认为：胺并不是以简单的碱在起作用，而是首先与羰基化合物形成亚胺中间体，然后再与活泼亚甲基的碳负离子加成，其过程如下：



一般认为，在伯胺或仲胺催化下，反应按该机理进行。因为在其催化下有利于亚胺中间体的形成。

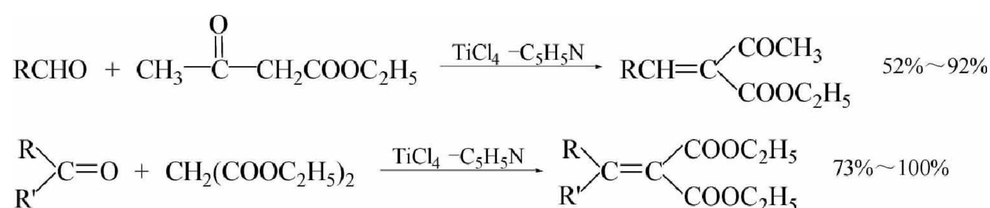
2) **类羟醛缩合机理** 该机理认为：在碱的催化作用下，活泼亚甲基首先形成碳负离子，然后再与醛、酮缩合，其过程如下



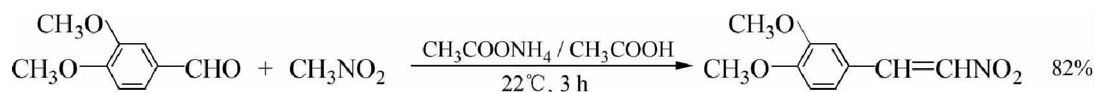
一般认为：Knoevenagel 反应若在极性溶剂中进行，按类似羟醛缩合机理的可能性较大。

Knoevenagel 反应的产率与反应底物的活性、催化剂种类、空间位阻及溶剂等诸多因素有关。

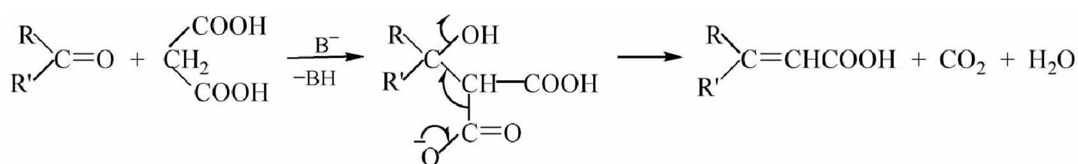
丙二酸酯、β-酮酸酯、β-二酮与醛在碱性催化剂存在下均能顺利地进行反应。但这些活泼亚甲基化合物只能与个别活性酮发生缩合。然而，若采用 $TiCl_4$-吡啶为催化剂，醛和酮均可以与其反应[19]。



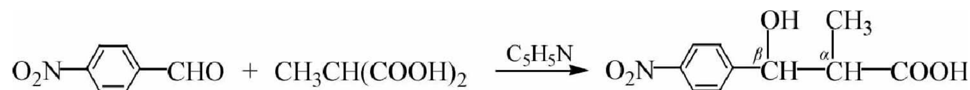
氰乙酸酯、丙二腈、硝基烷等高活性的亚甲基化合物不仅能与醛、酮顺利地进行反应，而且无需使用催化剂，如[20]



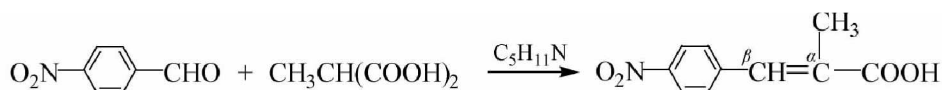
丙二酸类活泼亚甲基化合物与脂肪醛(酮)或芳香醛缩合，是制备 β-取代丙烯酸衍生物的重要方法，在该反应中脱羧和脱水几乎是同时进行的。

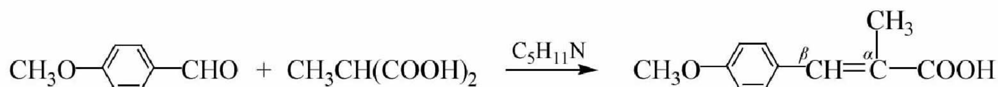


进一步研究表明：苯环上连有 p-NO_2、m-NO_2、p-CN、m-Br 等吸电子基的取代苯甲醛，在吡啶碱的催化作用下，与甲基丙二酸缩合，可以生成 α-甲基-β-羟基丙酸化合物；而苯环上连有供电子基的苯甲醛或未取代的苯甲醛，在吡啶作用下与甲基丙二酸却不发生缩合[21]。



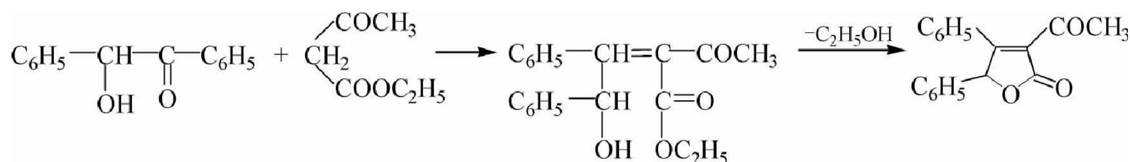
然而，取代和未取代的苯甲醛在六氢吡啶的催化下，却可以缩合生成 α -甲基肉桂酸类产物。

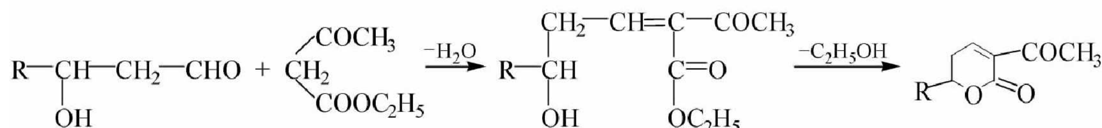




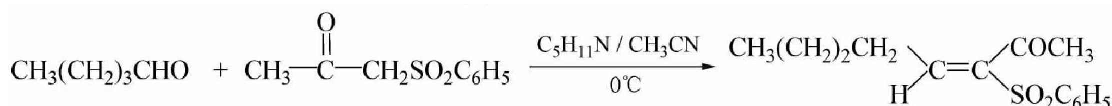
Knoevenagel 反应原本采用的催化剂是 NH_3、RNH_2、R_2NH，但往往会有副产物 β,γ-不饱和酸生成，后经 Doebner 改进，采用吡啶或吡啶-哌啶催化，其优点是反应速率快、条件温和，产物纯度高，副产物 β,γ-不饱和酸甚少。故丙二酸与醛在吡啶或吡啶-哌啶催化下的缩合反应，又称为 **Knoevenagel-Doebner 反应**。

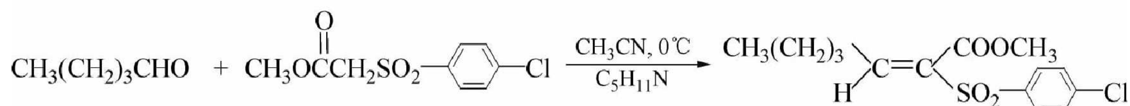
α-羟基酮、β -羟基醛(酮)与乙酰乙酸乙酯缩合生成的产物还可进一步缩合，分别得到二氢呋喃酮和二氢吡喃酮，如





芳基磺酰基酮、芳基磺酰基酯等不仅可与醛发生 Knoevenagel 反应，且有明显的立体选择性，主要得到热力学稳定性较好的(E)-型产物[22]。

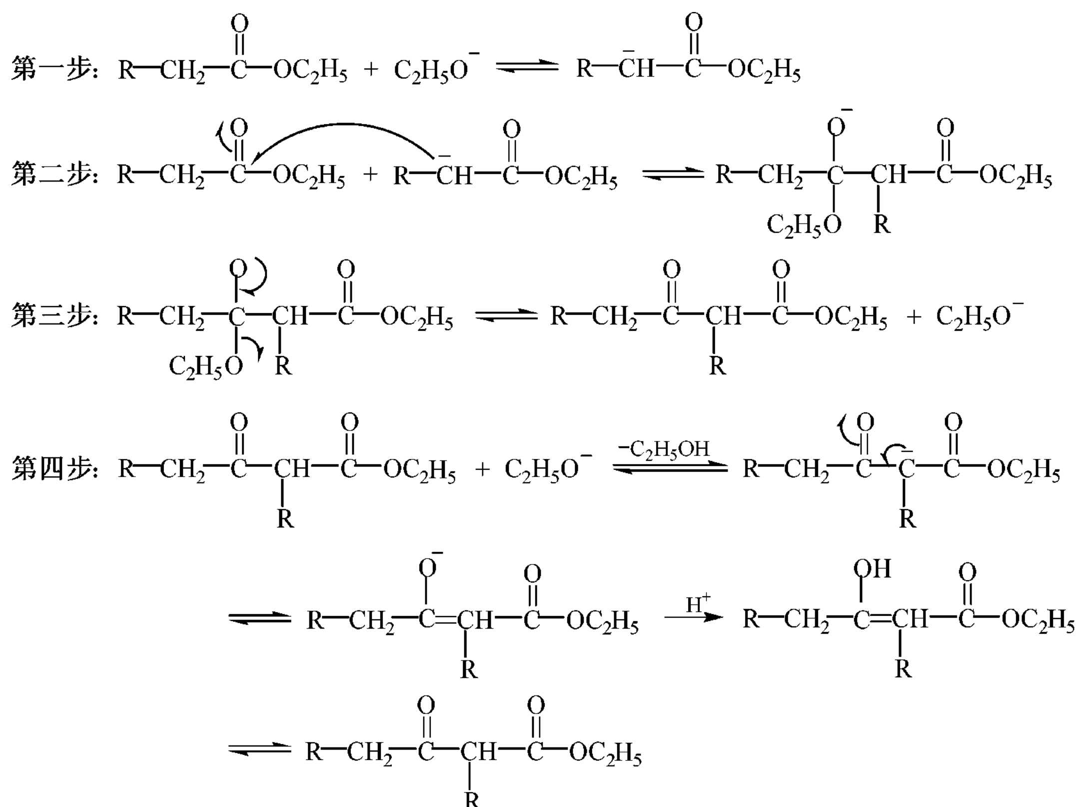




11.4.4 Claisen 缩合

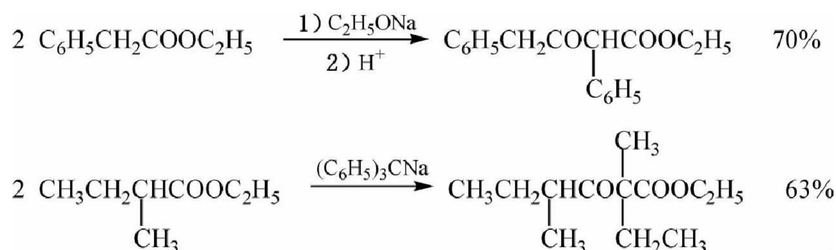
两分子含有 α-H 的酯在强碱(如 RONa 等)的催化作用下，生成 β -酮酸酯的反应称为

Claisen 缩合反应。其反应机理可表示如下：

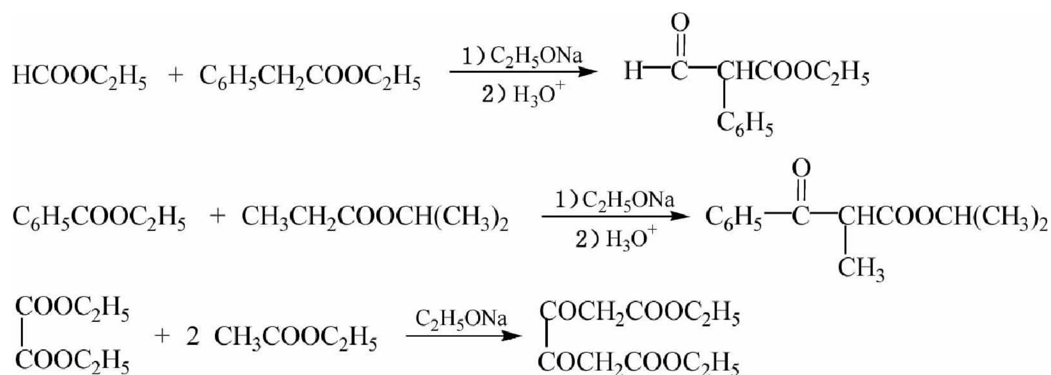


从所示的机理来看：反应的第一步因酯的酸性很弱，而醇钠也不是非常强的碱，所以平衡明显偏向于左边；然而，由于最终产物 β-酮酸酯是一个较强的酸，不仅能形成较稳定的烯醇负离子，同时还生成容易不断蒸出的乙醇，因此，反应的最后一步成为平衡向缩合产物方向移动的动力。

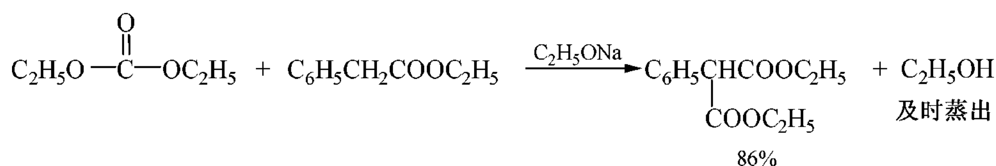
显然，若酯的 α-碳上连有一个氢原子和一个烷基，由于 α-H 的酸性减弱，形成的烯醇负离子稳定性较差，更重要的是因为缺少了第二个 α-H，第四步反应就不能发生，整个反应也就失去了进行到底的动力。若使反应顺利进行，就必须使用比醇钠更强的碱，如：氢化钠、三苯甲基钠等。



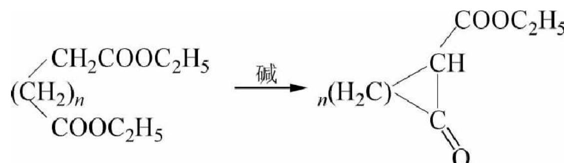
两种不同的含有 α-H 的酯缩合，因其生成四种产物的混合物，故在合成上应用价值不大。然而，参与缩合的两种酯中，若有一种酯不含 α-H（如：甲酸酯、苯甲酸酯、草酸酯、碳酸酯）时，这种缩合称之为**交叉（错）Claisen 酯缩合**，在合成上有着重要的应用价值，例如



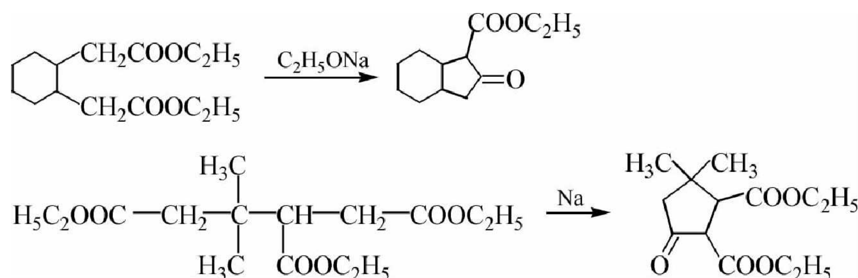
至于碳酸酯，因其反应活性较低，通常采用过量碳酸酯，并不断蒸出乙醇的方法，反应才能顺利地进行。



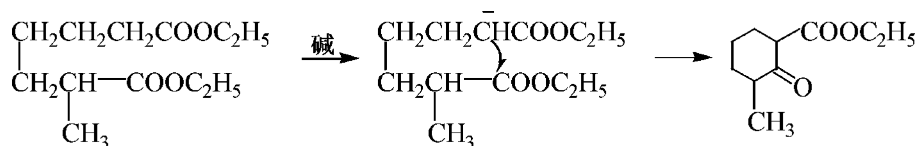
二元羧酸酯如果碳链长度适当（n=3、4 或 5），则可发生分子内酯缩合，分别生成五元、六元或七元环状 β-酮酸酯。该缩合反应称为 **Dieckmann 缩合**。



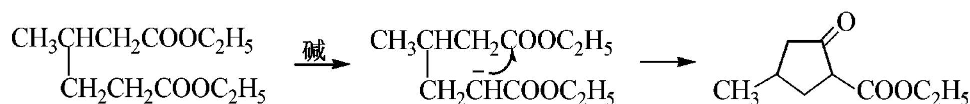
例如



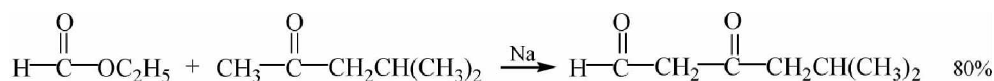
在 Dieckmann 缩合中，若同一分子中含有两种不同的 α-H，其环化取向取决于 α-H 的酸性，碱优先夺得酸性较强的 α-H，如

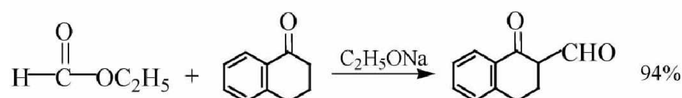


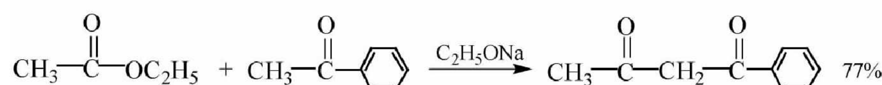
但当同一分子中两个 α-H 的酸性相差不大时，其环化取向则取决于空间位阻，即生成较稳定的环状产物，如

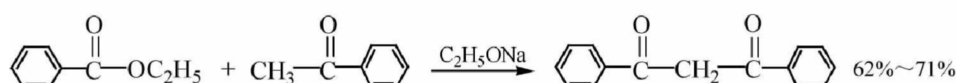


酮的 α-碳原子进攻酯羰基而发生缩合，生成 β-二酮的反应也称为 Claisen 缩合，如

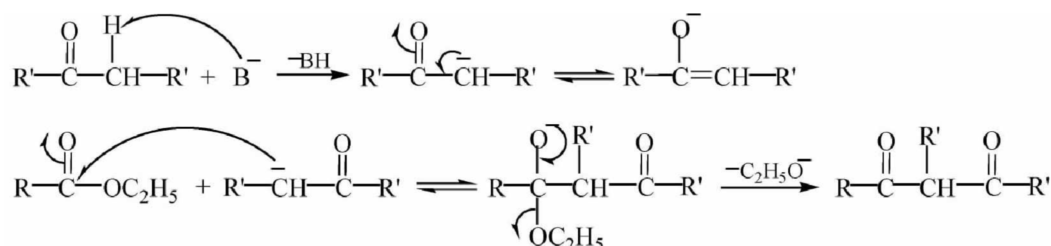




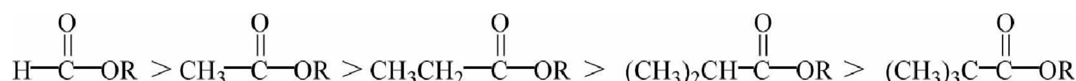




虽然酮和酯都含有 α-H，但前者的酸性较强，故碱优先夺得酮的 α-H，生成碳负离子（或烯醇负离子），然后进攻酯的羰基而发生缩合。其反应机理可表示如下

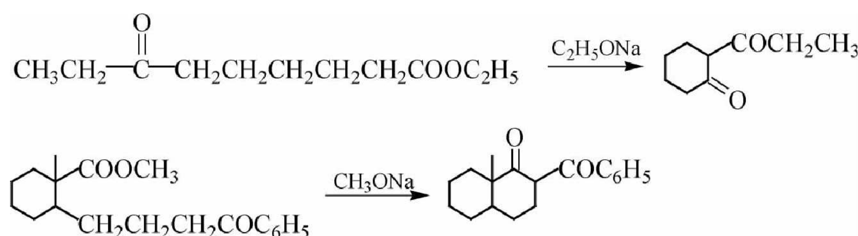


显然，反应底物中烷基的供电子效应和空间效应都将降低酮和酯的反应活性。在酮组分中，其反应活性是：丙酮 ＞ 甲基酮 ＞ 非甲基酮。若空间位阻大到一定程度，在一般情况下则难以发生这种缩合反应，如 $(CH_3)_2CHCOCH(CH_3)_2$。酯的反应活性顺序为



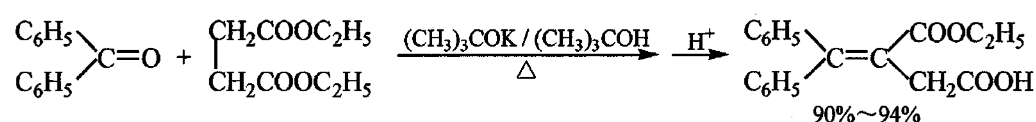
该反应常用的催化剂有：C_2H_5ONa、$(CH_3)_3COK$、$NaNH_2$、NaH 等。

若分子内同时含有羰基和酯基，且两个基团又有一定距离的酮酸酯，也可以发生分子内的酮酯缩合，生成五元或六元环的二酮，如

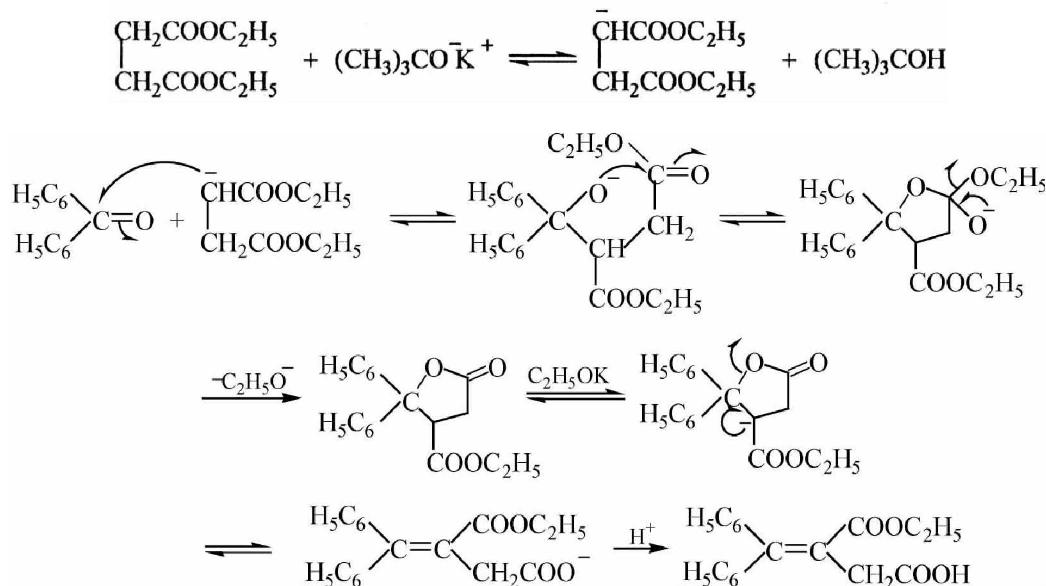


11.4.5 Stobbe 反应

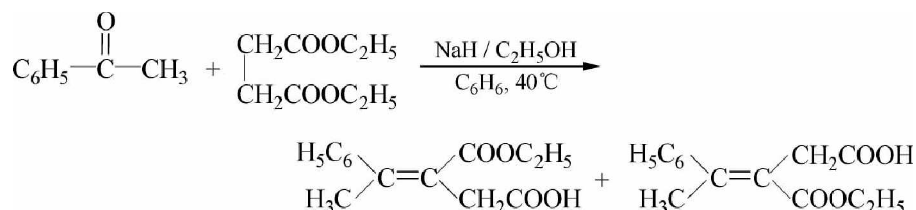
丁二酸酯或 α-烃基丁二酸酯在碱的催化作用下，与羰基化合物缩合，生成亚甲基（或 α-烃基亚甲基）丁二酸单酯的反应称为 **Stobbe 反应**，如



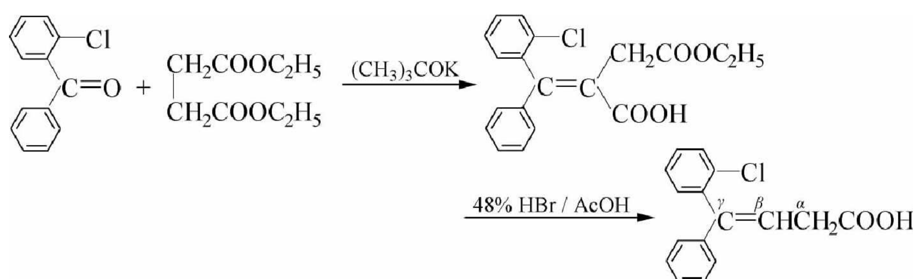
其反应机理如下



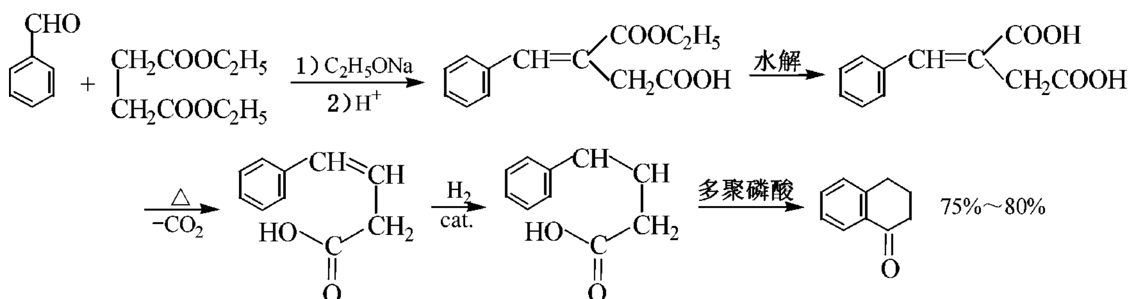
从上述机理可以看出：碱不仅仅是催化剂，而且是反应物，因此，1mol 的酮与酯反应的产物则为顺、反异构体的混合物。



将 Stobbe 反应产物用 HBr-AcOH 溶液处理，则不饱和碳上的酯基水解兼脱羧，生成 β,γ-不饱和羧酸，如[23]

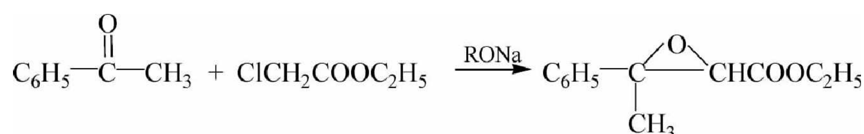


若以芳醛、芳酮为原料进行 Stobbe 反应，其产物经水解、脱羧、催化还原、分子内 Friedel-Crafts 反应，可用于合成环己酮的稠环衍生物。

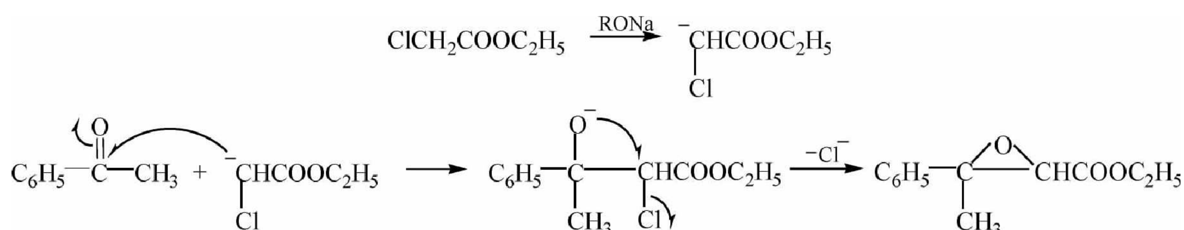


11.4.6 Darzens 反应

醛或酮与 α-卤代酸酯在强碱催化下缩合生成 α,β-环氧羧酸酯的反应称为**Darzens 缩合**反应。



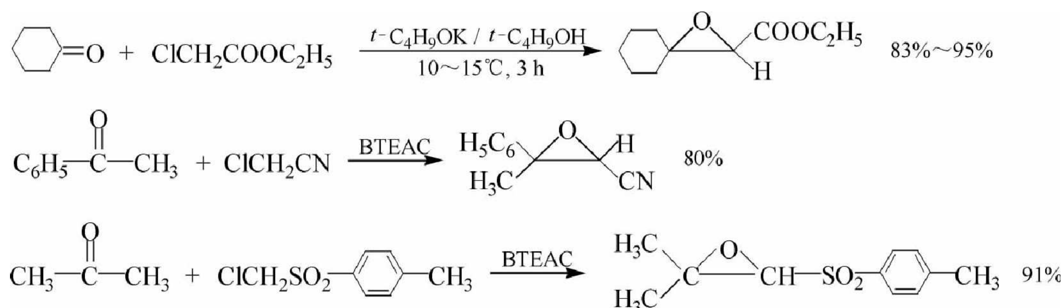
整个反应过程包括碳负离子与羰基的亲核加成及其后的分子内亲核取代(S_Ni)而形成环氧化物。其反应机理为



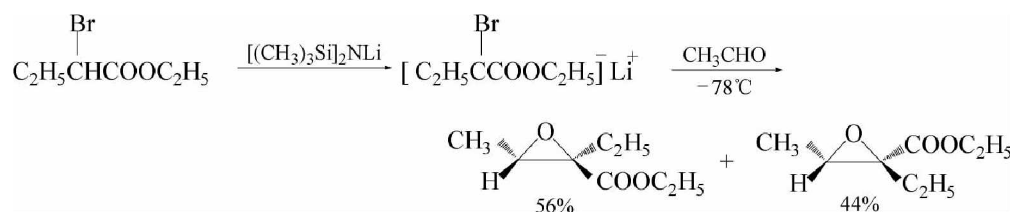
参与反应的醛、酮中,除脂肪醛的收率不高外,其他芳醛、脂肪酮、脂环酮、α,β-不饱和酮等均可顺利地进行反应。

而 α-卤代酸酯,除常用的氯代酸酯外,还可以是 α-卤代酮、α-卤代腈、α-卤代亚砜或砜等。

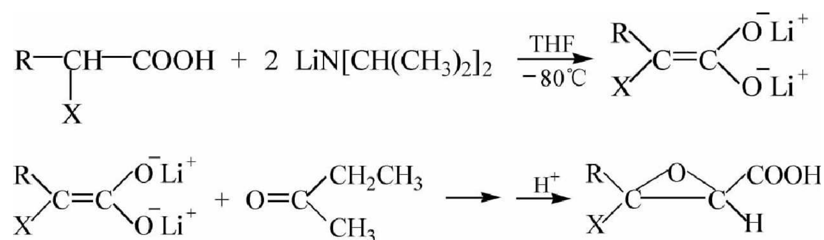
常用的催化剂有:醇钠、氨基钠、氯化苄基三乙铵(BTEAC)等,例如



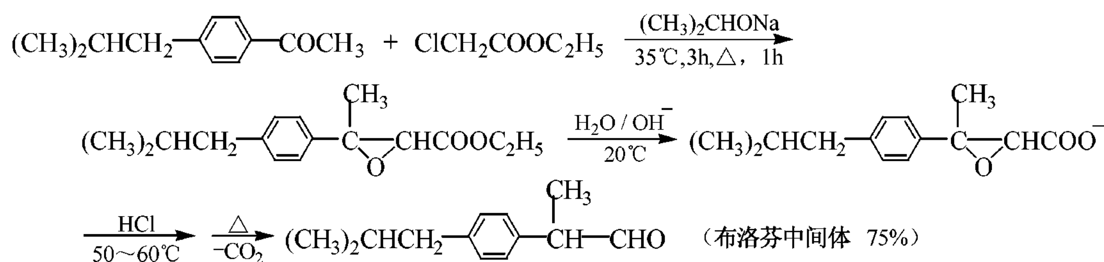
对于脂肪醛的 Darzens 缩合,可通过将 α-溴代酸酯先与二-(三甲硅基)氨基锂作用生成 α-锂盐后,再与脂肪醛反应来制备,这样可使脂肪醛的自身缩合降低到最低限度。



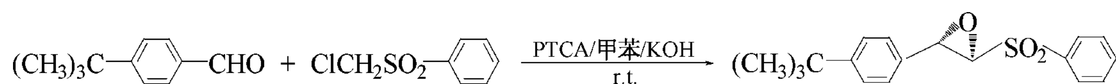
若采用二异丙基氨基锂(LDA)为催化剂,则可使 α-卤代酸发生 Darzens 缩合。该反应过程是 LDA 首先与 α-卤代酸反应生成双负离子,然后再与醛(酮)作用得到 α,β-环氧羧酸。



Darzens 反应在合成中的重要用途在于将其产物环氧酸酯经皂化、脱羧后即可得到羰基化合物。



新近报道：手性相转移催化剂可以催化不对称 Darzens 反应[24]。

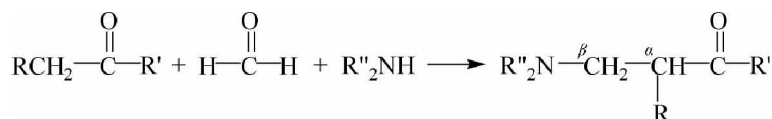


11.5　碳-氮重键的亲核加成反应

C=N 双键和 C≡N 叁键(即亚胺和腈)与 C=O 相似，由于氮原子的电负性比碳大，因此碳-氮重键不仅容易极化，而且易于进行亲核加成反应。

11.5.1　亚胺的亲核加成

亚胺俗称 Schiff 碱，其性质与醛、酮相似，也可以发生亲核加成和缩合反应等。鉴于亚胺反应的复杂性和多样性，拟通过 Mannich 反应说明之。



含有活泼氢的化合物与甲醛(或其他醛)和胺类化合物缩合，得到 β-氨基(或取代氨基)的羰基化合物的反应，称为 **Mannich 反应**，亦称 **α-氨甲基(烷基)化反应**。其反应产物常称 **Mannich 碱**或 **Mannich 盐**。

动力学研究表明：Mannich 反应为三级反应，酸或碱对该反应都有催化作用。

(1) 酸催化机理

首先是羰基活性较高的甲醛与具有一定亲核性的胺(氨)发生亲核加成，生成 N-羟甲基胺加成物，并在酸催化下脱水生成亚甲铵离子，继而与烯醇式的酮发生亲电加成而得到产物。

$$HCHO + R''_2NH \longrightarrow R''_2N{-}CH_2{-}OH \xrightarrow[-H_2O]{H^+} R''_2\overset{+}{N}{=}CH_2$$

$$R''_2\overset{+}{N}{=}CH_2 + RCH{=}C(OH){-}R' \longrightarrow RCH(CH_2NR''_2){-}C(\overset{+}{O}H){-}R' \xrightarrow{-H^+} R\overset{\alpha}{C}H(\overset{\beta}{C}H_2NR''_2){-}CO{-}R'$$

(2) 碱催化机理

碱与活泼氢化合物作用生成碳负离子，再和甲醛与胺(氨)形成的加成物 *N*-羟甲基胺作用，后一步反应相当于 S_N2 反应。

$$RCH_2{-}CO{-}R' + OH^- \longrightarrow R\bar{C}H{-}CO{-}R' + H_2O$$

$$HCHO + R''_2NH \longrightarrow R''_2N{-}CH_2{-}OH \xrightarrow[-OH^-]{R\bar{C}H-CO-R'} R''_2N{-}CH_2{-}CH(R){-}CO{-}R'$$

参加 Mannich 反应的含氮化合物可以是氨、伯胺、仲胺或酰胺。这里值得说明的是：其一，使用仲胺的效果要比使用氨或伯胺好。这是因为氨或伯胺生成的 Mannich 碱，其氮原子上仍有氢原子，还可以进一步发生反应，如

$$CH_3COCH_3 + HCHO + CH_3NH_2{\cdot}HCl \longrightarrow CH_3COCH_2CH_2N(CH_3)H{\cdot}HCl$$

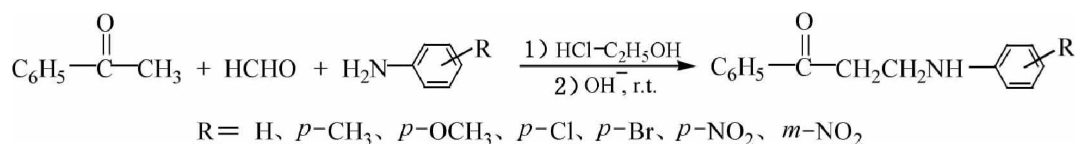
$$\xrightarrow{HCHO,\ CH_3COCH_3} CH_3N(CH_2CH_2COCH_3)_2 \xrightarrow[\triangle]{\text{缩合}} \text{(3-乙酰基-1,4-二甲基四氢吡啶)}{\cdot}HCl + \text{(异构体)}{\cdot}HCl$$

其二，以往认为芳胺不能进行正常的 Mannich 反应。制备芳胺的 Mannich 碱，通常采取先用仲胺和酮形成 Mannich 碱，然后再与芳胺作用，通过交换来制得；或者用甲醛、芳胺、丁二酰亚胺先制成 *N*-(*N'*-芳氨基亚甲基) 丁二酰亚胺，然后在酸性介质中与苯乙酮进行交换来制得[25-27]。

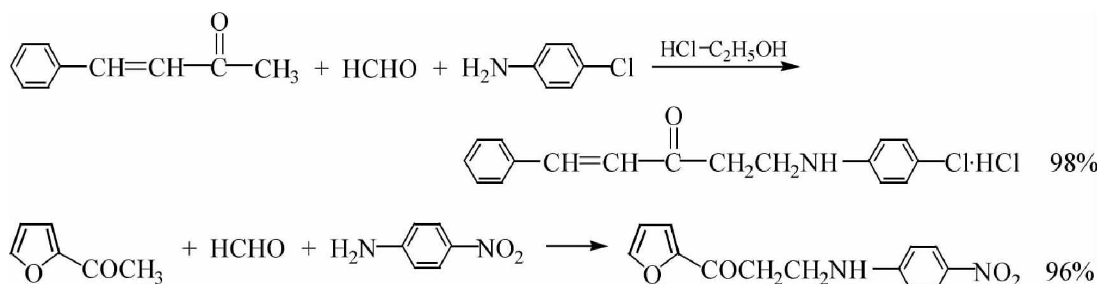
$$C_6H_5{-}CO{-}CH_3 + HCHO + (C_2H_5)_2NH \longrightarrow C_6H_5{-}CO{-}CH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \xrightarrow{R-C_6H_4-NH_2} C_6H_5{-}CO{-}CH_2CH_2NH{-}C_6H_4{-}R$$

$$\text{丁二酰亚胺(NH)} + HCHO + H_2N{-}C_6H_4{-}R \longrightarrow \text{丁二酰亚胺-}NCH_2NH{-}C_6H_4{-}R \xrightarrow[H^+]{C_6H_5COCH_3} C_6H_5{-}CO{-}CH_2CH_2NH{-}C_6H_4{-}R$$

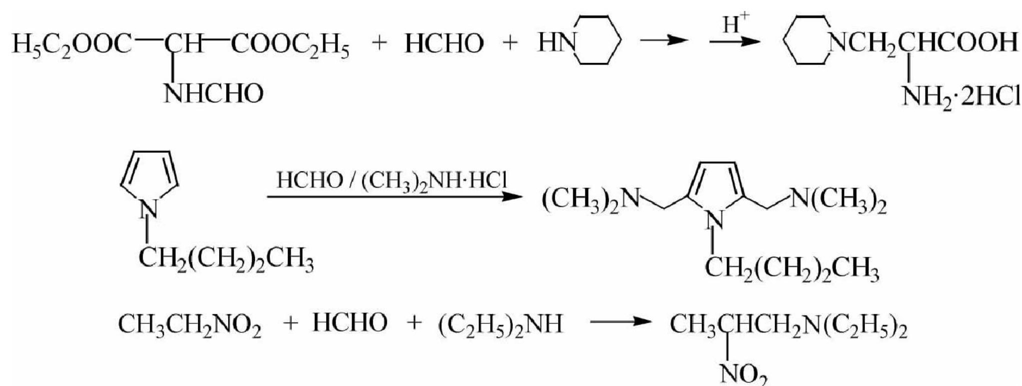
我国著名有机化学家陈光旭教授及其合作者经多年研究证明：芳胺与脂肪胺一样，亦能顺利地与酮类发生 Mannich 反应[28]。



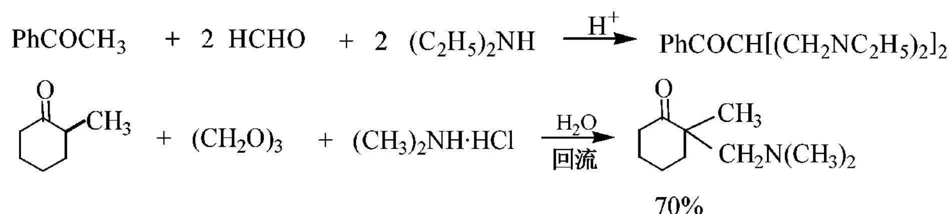
现在已经可以将芳胺普遍用于与脂肪酮、芳酮、脂环酮、杂环酮、不饱和酮等的 Mannich 反应，如



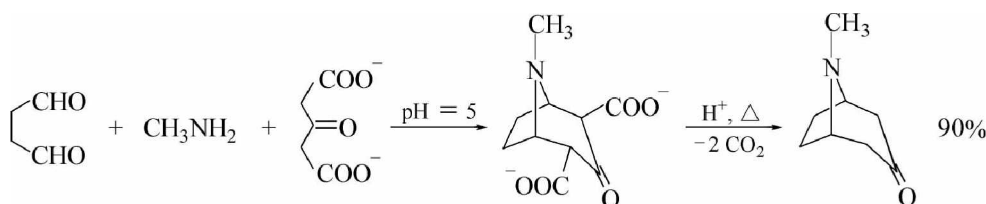
能发生 Mannich 反应的活泼氢化合物除醛、酮外，还可以是酸、酯、腈、硝基烷、炔、酚及某些杂环化合物等，如



含一个以上 α-H 的化合物，可以通过控制反应物的配比和反应条件，在分子中引入一个以上的氨甲基。若反应物为含有两种 α-H 的不对称酮，其 Mannich 反应一般主要发生在取代基较多的 α-C 上。

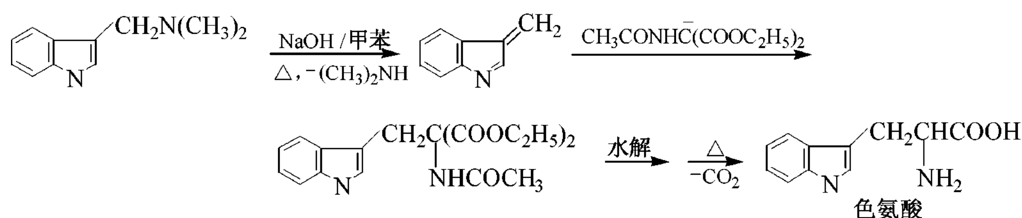


在 Mannich 反应中，除采用甲醛或多聚甲醛外，也可采用乙醛、丁醛、苯甲醛、糠醛、丁二醛、戊二醛等，但其活性不如甲醛。例如：颠茄酮的合成就是用丁二醛、3-氧代戊二酸盐（又称丙酮二羧酸盐）和甲胺进行 Mannich 反应的成功范例。

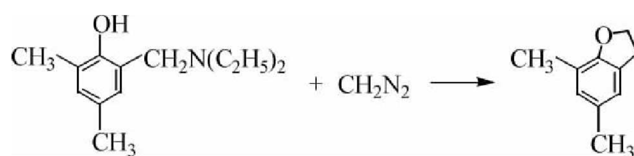


Mannich 反应在合成中有着重要的应用价值。其意义不仅在于可以制备许多 α-氨甲基(烷基)化产物，更重要的是，Mannich 碱可以作为中间体，制备用一般方法难以合成的产物。

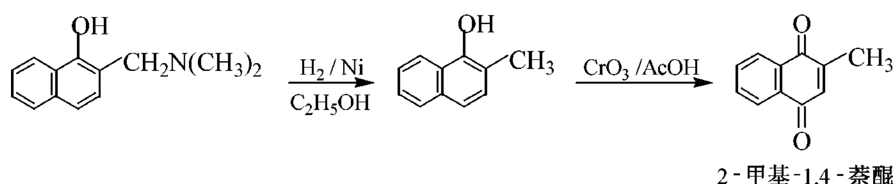
Mannich 碱加热后易消除一分子胺形成烯键，后者与活泼亚甲基化合物加成，可以制得颇有价值的氨基酸，如



酚类生成的 Mannich 碱与重氮甲烷作用，可制得呋喃的衍生物，如

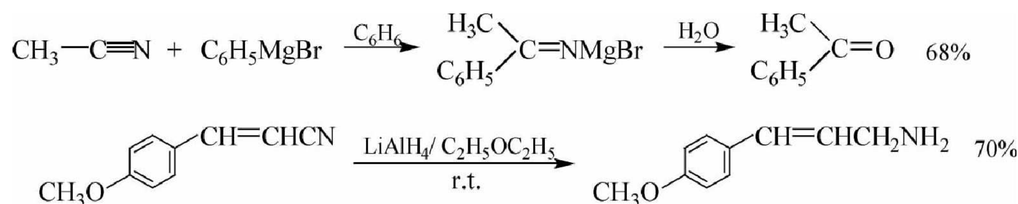


Mannich 碱经氢解，可以很容易地引入一个甲基，如



11.5.2 腈的亲核加成

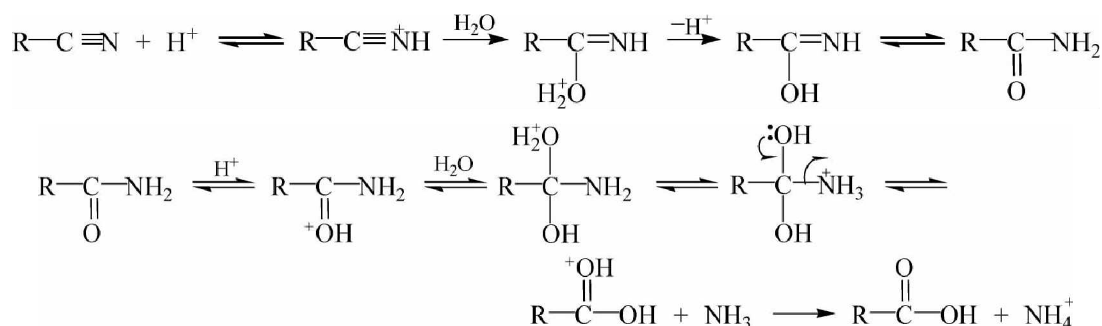
C≡N 叁键也具有亲电性，因此能与亲核试剂发生加成反应，例如



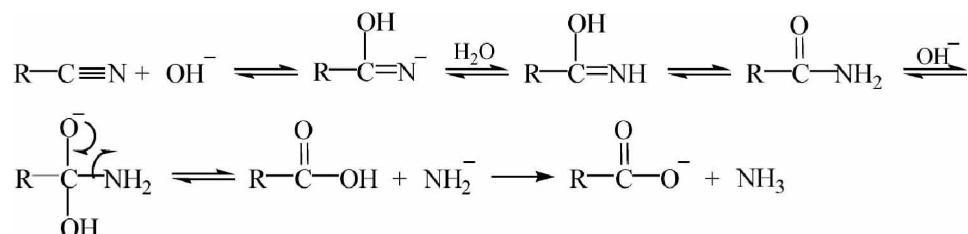
(1) 腈的水解

腈的水解反应可以被酸或碱催化，其最初产物为酰胺，酰胺还可进一步水解，最终产物是羧酸。腈水解的反应机理可表述如下。

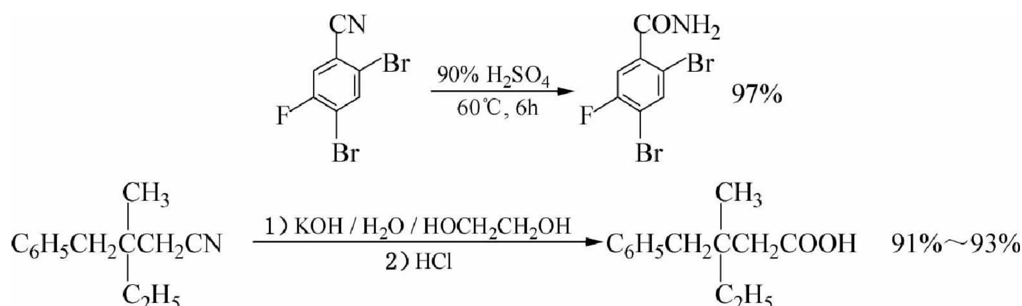
1) 酸催化水解机理



2）碱催化水解机理



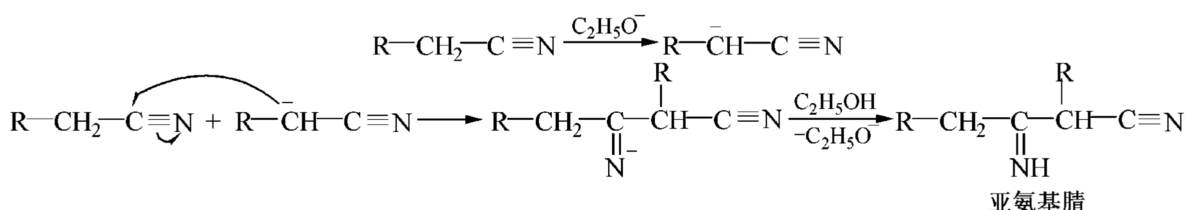
腈在酸或碱的催化下水解是合成酰胺或羧酸的重要方法之一，如



（2）Thorpe 反应

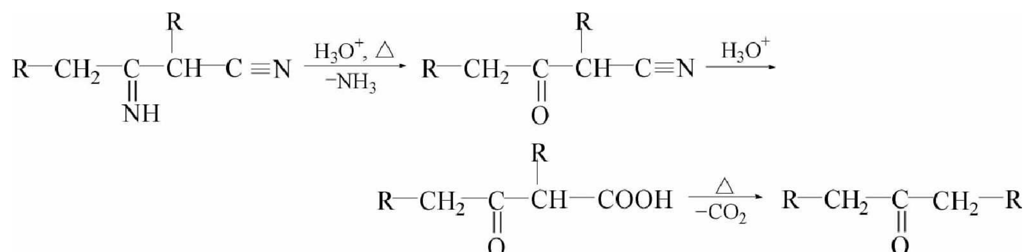
含有活泼亚甲基的腈在强碱[Na、$NaNH_2$、C_2H_5ONa、$LiN(C_2H_5)_2$等]的催化作用下，可以发生类似羟醛缩合的反应，即一分子腈提供 α-H 加到另一分子腈的氰基上，生成亚氨基腈的反应，称为 **Thorpe 反应**。

其反应机理如下

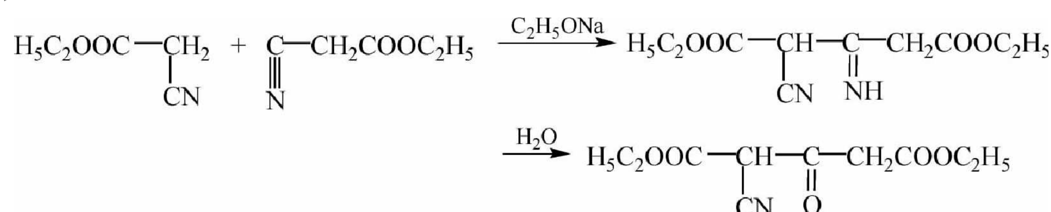


由此可见，腈至少要有一个 α-H 才能发生 Thorpe 反应。

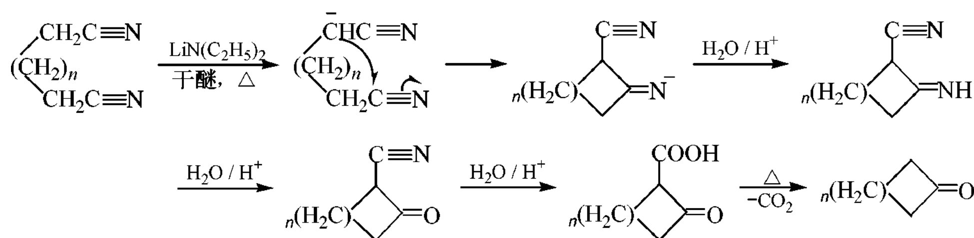
亚胺基腈经稀酸加热水解可得到β-酮腈，进一步水解生成β-酮酸，后者加热脱羧生成酮。



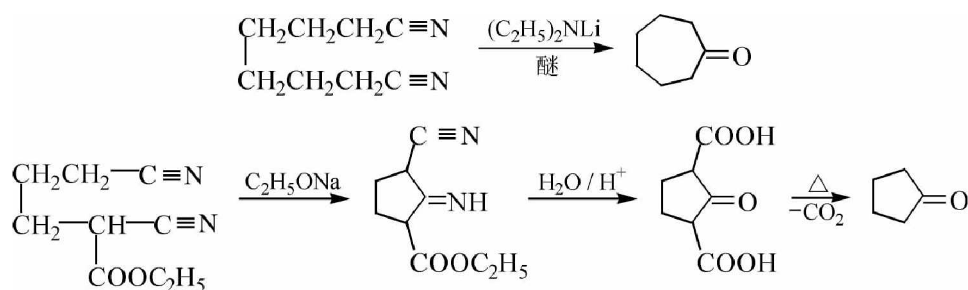
例如



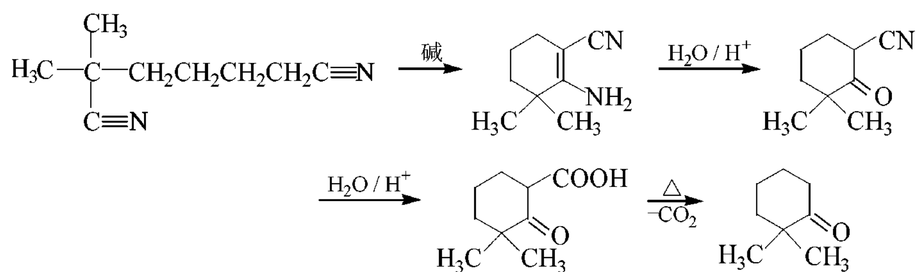
适当的二腈在强碱的催化作用下，亦可发生分子内加成反应，称为 **Thorpe-Ziegler 反应**。该反应是合成环酮的有效方法。其反应过程为：



通过 Thorpe-Ziegler 反应合成环酮，以五元环至八元环的产率最高，达 90%以上，而九元环至十三元环的产率最低，在 15%以下。至于十四元环以上，为将分子间的相互作用降低到尽可能低的限度，采用高度稀释法其产率可达 60%～86.5%，例如



另一观点认为：在 Thorpe-Ziegler 反应中，产物不是亚胺而是其互变异构体烯胺，后者经水解、脱羧得到环酮，如



习　题

11-1 试判断下列各对化合物中，哪个更容易形成烯醇式结构？

(1) $CH_3COCHCOCH_3$（CH 上连 $CH(CH_3)_2$）与 $(CH_3)_2CHCH_2COCH_2COCH_3$

(2) O= ⟨ ⟩ =O 与 O= ⟨ ⟩ （O）

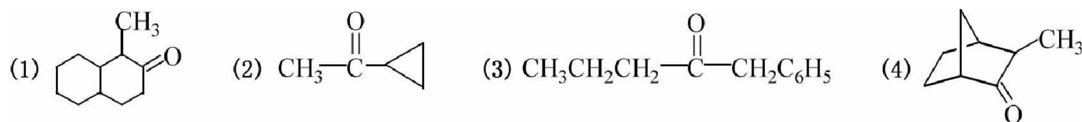
(3) 与

(4) O= ⟨ ⟩ —$COCH_3$ 与 O= ⟨ ⟩ （$COCH_3$）

(5) 与 （$COOC_2H_5$）

(6) 与 （$COOC_2H_5$）

11－2　写出下列化合物可能的烯醇式结构,并预测哪个烯醇式化合物是热力学稳定的产物,哪个是动力学控制的脱质子产物?



11－3　按对指定试剂的反应活性大小排列各组化合物。

(1) a. 3,3-二甲基丁酮　b. 1,1,1-三氯丙酮 (H_2O)

(2) a. 乙酸乙酯　b. 乙酰氯 (NaOH)

(3) a. 环丁酮　b. 环戊酮　c. 3-戊酮 (硼氢化物)

11－4　按酸性由强到弱排列成序。

(1) a. $(CH_3)_3CCOCH(CH_3)_2$　b. $(CH_3)_3CCOCH_3$　c. $PhCOCH_2CH_2Ph$　d. $PhCOCH_2CH_2CH_3$

(2) a. $CH_2(CN)_2$　b. CH_3CH_2CN　c. $(CH_3)_2CHCOPh$　d. $CH_3CH_2NO_2$

(3) a. $PhCH_2COOCH_3$　b. $CH_3COCH_2COOCH_3$　c. $CH_3COCH_2COCH_3$　d. CH_3COOCH_2Ph

(4) a. $(CH_3)_2CHOH$　b. $CH_3CH_2CH_3$　c. $[(CH_3)_2]_2NH$　d. $(CH_3)_2CHPh$

11－5　写出下列反应的主要产物。

(1) 2-甲基环己酮 (CH_3, O) $\xrightarrow{NaBH_4}$?；$\xrightarrow{(CH_3CH_2\overset{CH_3}{CH})_3\bar{B}HLi^+}$?

(2) $H\cdots\overset{CH_3}{C}(C_6H_5)—\overset{O}{C}—C_6H_5$ $\xrightarrow{LiAlH_4}$?

(3) $C_6H_5\cdots\overset{CH_3}{C}(H)—\overset{O}{C}—H$ $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ C_6H_5MgBr}$?

(4) 樟脑 (O) $\xrightarrow{(CH_3CH_2\overset{CH_3}{CH})_3\bar{B}HLi^+}$?

(5) Newman投影式 (O, H, C_2H_5, H_3C, C_6H_5) $\xrightarrow{NaBH_4}$?

(6) 4-$C(CH_3)_3$-2,6-二(CH_3)苯酚 (OH) $\xrightarrow[Rh/Al_2O_3]{H_2}$?

(7) 3,3,5,5-四甲基环己酮 (H_3C, H_3C, CH_3, CH_3, O) $\xrightarrow{LiAlH[OC(CH_3)_3]_3}$?

(8) 双环酮 (O, H, H) $\xrightarrow{LiAlH_4}$?

(9) $CH_3COCH_2COOC_2H_5$ + $ClCH_2COOC_2H_5$ $\xrightarrow[2)\ H^+]{1)\ C_2H_5ONa}$? $\xrightarrow[2)\ H^+,\ 3)\ \triangle]{1)\ H_2O/OH^-}$?

(10) $CH_2(COOC_2H_5)_2$ + $BrCH_2CH_2CH_2Cl$ $\xrightarrow{C_2H_5ONa}$? $\xrightarrow[2)\ H^+,\ 3)\ \triangle]{1)\ H_2O/OH^-}$?

(11) 2-($COOCH_3$)环戊酮 (O) + $BrCH_2(CH_2)_5COOC_2H_5$ $\xrightarrow{NaH/DMF}$?

(12) $NCCH_2COOC_2H_5$ + 2-Cl-苯基-CH_2Cl (Cl) $\xrightarrow{C_2H_5ONa}$? $\xrightarrow[2)\ H^+,\ 3)\ \triangle]{1)\ H_2O/OH^-}$?

(13) 2-甲基环庚酮 (=O, CH_3) + 糠醛 (O, CHO) $\xrightarrow{CH_3ONa}$?

(14) 2-($CH_2CH_2—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—CH_3$)环己酮 (O) $\xrightarrow{TsOH}$?

(15) $O{=}C(CH_2CH_2CH{=}CHCH_2CH_3)(CH_2CH_2CHO)$ (cis) $\xrightarrow{OH^-}$?

(16) $C_6H_{11}C(O^-Li^+){=}CHCH_3 + C_6H_5CH_2OCH_2{-}CH(CH_3){-}CHO \longrightarrow$?

(17) $CH_3(CH_2)_3CH(CH_2CH_3)CHO + CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[RCOOH]{C_5H_{11}N}$?

(18) $CH_3CH_2CH(CH_3)COOC_2H_5 \xrightarrow{Ph_3C^-Na^+}$?

(19) $H_5C_2OOCCH_2CH_2CH(COOC_2H_5){-}CH(COOC_2H_5){-}CH_3 \xrightarrow{NaH}$?

(20) 2,4-二($C_6H_5CH_2O$)-6-($CH_2)_6COOCH_3$ 取代苯甲酸 $CH_3CH(O-)CH_2CH_2CH_2CH_2COOCH_3$ 酯 $\xrightarrow[\text{稀溶液}]{[(CH_3)_3Si]_2NNa}$?

(21) 3-吡啶甲酸乙酯($COOC_2H_5$) $+ CH_3CH_2CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{NaH}$?

(22) 6-羟基苯并呋喃-5-甲醛(CHO, OH) $+ Ph_3P{=}CHCOOC_2H_5 \xrightarrow[\text{回流, 2h}]{C_6H_6}$?

(23) 樟脑(CH_3, CH_3, CH_3, O) $\xrightarrow[100℃,\ 2\ h]{Ph_3P^+CH_3Br^-,\ KOCR_3}$?

(24) $CH_2{=}C(CH_2CH_3)CHO + (C_2H_5O)_2P(O)CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5ONa}$?

(25) $C_6H_5CHO + C_6H_5CH(Cl)COOC_2H_5 \xrightarrow{(CH_3)_3COK}$?

11-6 写出下列反应的反应机理。

(1) $(CH_3)_2C{=}CH{-}C(O){-}CH{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow[EtOH]{EtONa}$ 3,5,5-三甲基环己-2-烯酮(H_3C, CH_3, CH_3, O=)

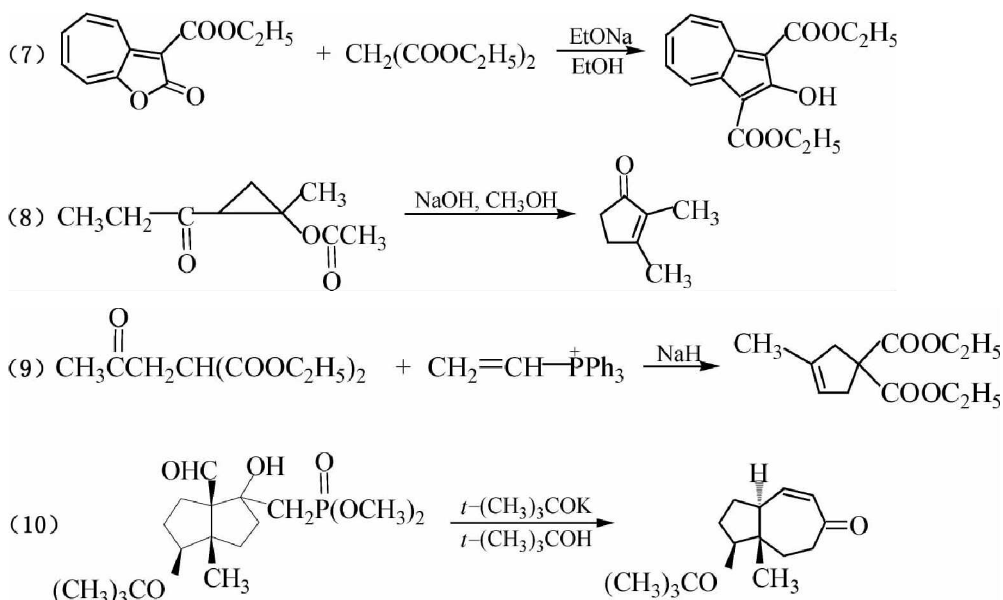
(2) 环庚-1,4-二酮 $\xrightarrow[EtOH]{EtONa}$ 2-乙酰基环戊酮($COCH_3$)

(3) 2,5-二甲基呋喃(H_3C, CH_3) $\xrightarrow{H_3O^+} CH_3COCH_2CH_2COCH_3$

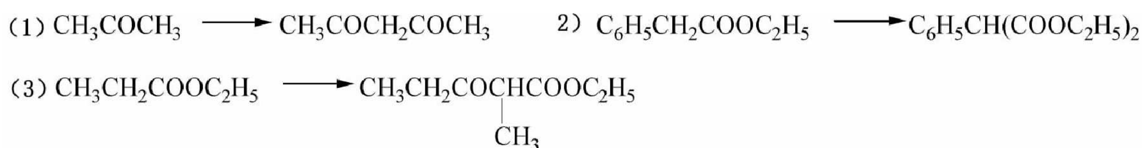
(4) 2,4-二甲基-1-萘甲酸乙酯($COOC_2H_5$, CH_3, CH_3) $\xrightarrow{H_2O,\ H^+}$ 2,4-二甲基-1-萘甲酸(COOH, CH_3, CH_3)

(5) 1-甲基环戊-2-烯基邻苯二甲酸单酯(HO_2C, CH_3, O—C(=O)) $\xrightarrow{H_2O,\ H^+}$ 3-甲基环戊-2-烯-1-醇(CH_3, OH) + 邻苯二甲酸(COOH, COOH)

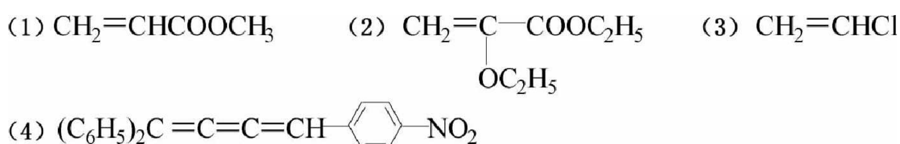
(6) 邻苯二甲酸二甲酯($COOCH_3$, $COOCH_3$) $+ CH_3CH_2{-}C(O){-}CH_2CH_3 \xrightarrow{NaH/C_6H_6}$ 2-甲基茚-1,3-二酮(CH_3, O, O)



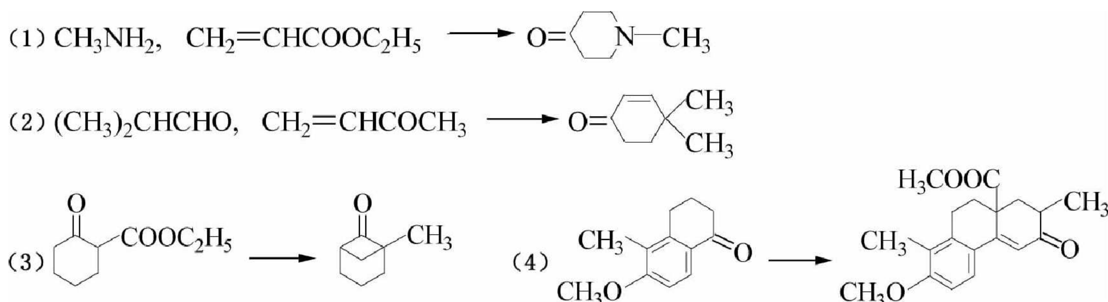
11-7　利用 Claisen 缩合反应，拟定下列转化的合成路线：



11-8　利用适当的羰基化合物原料和 Wittig 试剂合成下列化合物：

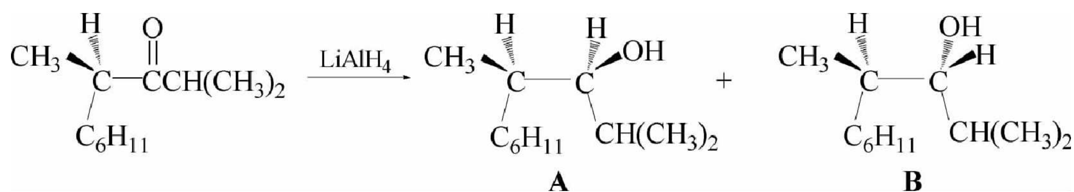


11-9　完成下列转化：



11-10　解释下列实验事实：

(1) 下面还原反应的主要产物为 A，试解释之。



(2) 下列各组羰基化合物的二乙基缩醛(酮)，其水解反应速率递减次序分别为：

1)巴豆醛>乙醛>氯乙醛；　　2)丙酮>乙醛>甲醛；

3)樟脑≥环戊酮>环己酮；　　4)甲基叔丁基酮>甲基新戊基酮>丙酮。

参 考 文 献

[1] Umino W, et al. *Tetrahydron Lett*, **1969**: 4555.
[2] Liberman A L, Vasina T V. *J Gen Chem USSR*, **1962**, *32*: 3179.
[3] Cram D J, et al. *J Am Chem Soc*, **1952**, *74*: 5828; **1959**, *81*: 2748; Bartlett P A. *Tetrahedron*, **1980**, *36*: 15.
[4] Cornforth J W, et al. *J Chem Soc*, **1959**: 112.
[5] Bodot H. *Bull Soc Chim Fr*, **1960**, *27*: 1086.
[6] Maruoka K, Yamamoto H, et al. *Synlett*, **1994**: 519.
[7] House H O, et al. *J Am Chem Soc*, **1973**, *95*: 3310, Stork G, et al. *J Org Chem*, **1974**, *39*: 3459.
[8] Mukaiyama T, et al. *J Am Chem Soc*, **1974**, *96*: 7503.
[9] Tanabc Y, Ohno N. *J Org Chem*, **1988**, *53*: 1560.
[10] Eli Breuer. *Tetrahedron Lett*, **1977**, *13*: 1141.
[11] Schlosser M, Schaub B. *J Am Chem Soc*, **1982**, *104*: 5921.
[12] Vedejs E, et al. *J Am Chem Soc*, **1973**, *95*: 5778.
[13] Mazhar-Ul-Hague, et al. *J Am Chem Soc*, **1971**, *93*: 5229.
[14] Wiliam E, et al. *J Org Chem*, **1983**, *48*: 983.
[15] Vedejs E, March C F. *J Am Chem Soc*, **1990**, *112*: 3905.
[16] Blanchette H A, et al. *Tetrahedron Lett*, **1984**, *25*: 2183.
[17] Rathke M W, Nowak M. *J Org Chem*, **1985**, *50*: 2624, Paquette L A, et al. *J Am Chem Soc*, **1989**, *111*: 5792.
[18] Corey E J, Kwiatkowski G T. *J Am Chem Soc*, **1966**, *85*: 5652.
[19] Lehnert W. *Synthesis*, **1974**: 667.
[20] Menulty J, et al. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*: 8013.
[21] 袁开基,朱佳铃. 化学学报, **1984**, *42*: 536.
[22] Tanjkaga R, et al. *J Chem Soc* Chem Comm, **1984**: 87.
[23] Miki T. *Bioorg Med Chem*, **2002**, *10*: 385.
[24] Arai S, Shioiri T. *Tetrahedron*, **2002**, *58*: 1407.
[25] Singh N. *J Org Chem*, **1962**, *27*: 2656.
[26] Craig J C, Mogle M. *J Org Chem*, **1964**, *29*: 410.
[27] 陈光旭,吴永仁,王文清. 北京师范大学学报(自然科学版), **1977**, *1*: 8.
[28] 徐秀娟,陈光旭. 化学学报, **1982**, *40*: 463.

12 消除反应

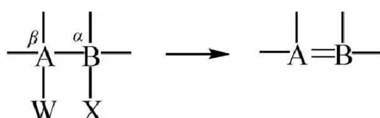
消除反应是指在化合物分子中消除两个原子或基团生成不饱和化合物或环状化合物的反应。根据消除的两个原子或基团的相对位置,消除反应可分为以下几个类型。

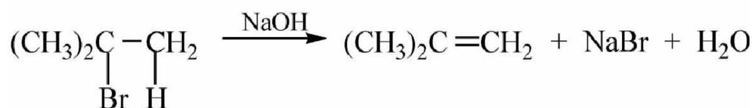
(1) α-消除反应

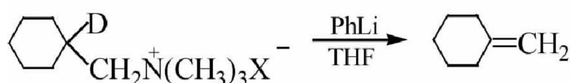
在同一个原子上消除两个原子或基团形成卡宾或乃春的反应称为 **α-消除反应**,又称 **1,1-消除反应**(参见4.4;4.5)。

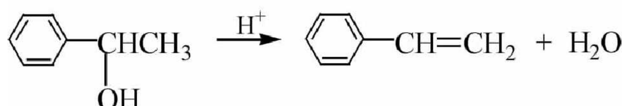
(2) β-消除反应

在相邻的两个原子上各消除一个原子或基团形成一个新的双键(或叁键)的反应称为 **β-消除反应**,又称 **1,2-消除反应**。





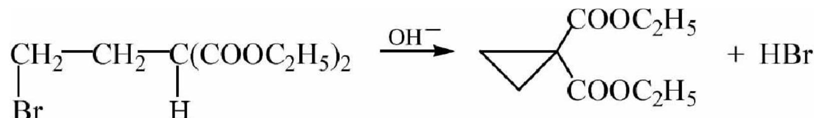


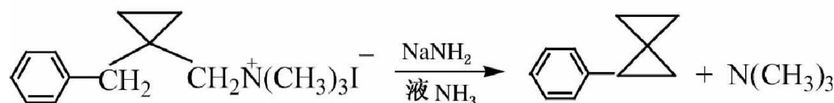


由于β-消除反应是最普遍的反应,因此,通常所说的消除反应就是指β-消除反应。

(3) γ-消除反应

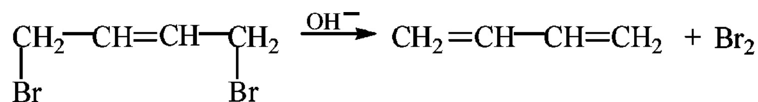
从1,3-位各消除一个原子或基团形成三元环化合物的反应称为 **γ-消除反应**,又称 **1,3-消除反应**,例如

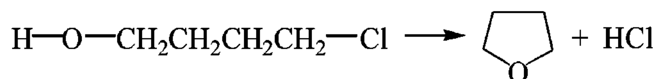




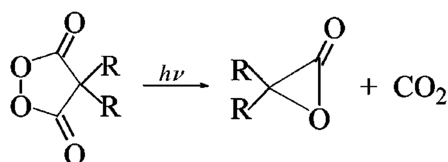
(4) 其他消除反应

若消除的两个原子或基团是从相隔更远的两原子上除去的，则有 1,4-消除反应和 1,5-消除反应等，例如





还有一类消除是从链或环中消除一部分碎片(X—Y—Z ⟶ X—Z + Y)，这类反应称为**挤出反应**(extrusion reactions)，例如



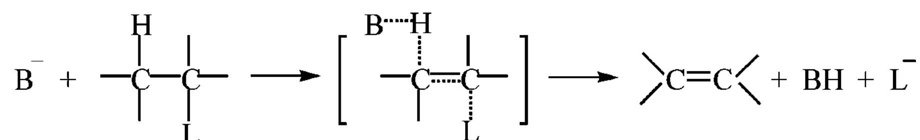
本章将重点讨论 β-消除反应，而对其他消除反应做适当介绍。

12.1 消除反应机理

在 β-消除反应中，消除的两个原子或基团，其次序可以有先后之分，也可以同时进行，故反应通常可按下面三种不同的机理进行。

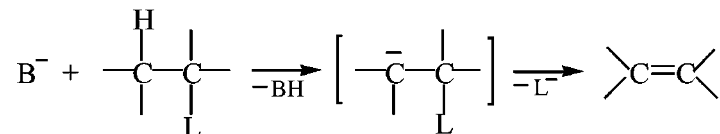
(1) E2 机理

按该机理进行的消除反应，中间经历一个过渡态，β-H 和离去基团 L 同时被除去，是一步完成的反应。**E2 机理即双分子消除机理**(bimolecular elimination)。



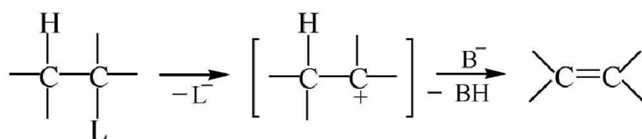
(2) E1cb 机理

按该机理进行的消除反应，首先是失去 β-H，产生碳负离子中间体，然后失去离去基团 L，反应是分两步进行的。因中间体碳负离子为反应底物的共轭碱(conjugate base)，故称 **E1cb 机理**，即**共轭碱单分子消除机理**。



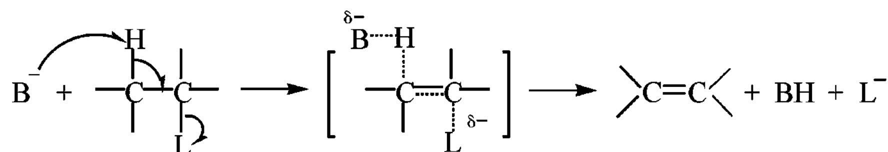
(3) E1 机理

按该机理进行的消除反应，首先失去的是离去基团 L，产生碳正离子中间体，然后失去 β-H，反应也是分两步进行的。**E1 机理**即**单分子消除机理**(unimolecular elimination)。



12.1.1 E2 机理

在 E2 反应中，亲核性试剂 B:（特别是碱性的）逐渐接近 β-H，并逐渐与之键合，与此同时，离去基团 L 带着一对键合电子逐渐离开反应底物，经历一个过渡状态，最后旧键完全断裂，新键完全生成，形成烯烃。



动力学研究表明：E2 反应为典型的二级反应，即对碱和反应底物各为一级，也就是说反应速率与反应底物和碱的浓度成正比。

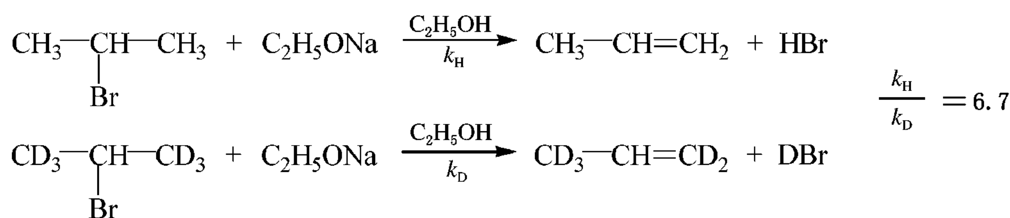
$$v=k[RCH_2CH_2L][B^-]$$

由此可见，E2 反应与 S_N2 反应极为相似，所不同的只是试剂进攻的部位不一样，S_N2 反应进攻的是 α-碳原子，而 E2 反应进攻的是 β-H。因此，E2 反应与 S_N2 反应往往同时发生，并相互竞争。

与 S_N2 反应相似，在 E2 反应中使用的碱可以是带负电荷的，也可以是中性的，例如：RO^-、HO^-、H_2N^-、I^-、CN^-、RLi、H_2O、R_3N 等。离去基团除 X^- 外，还可以是 $^-OSO_2R$、^-OCOR、NO_2^-、CN^-、R_3N^+、R_2S^+、$^+OH_2$ 等。

支持 E2 机理的证据除动力学研究结果——证明为二级反应外，同位素效应亦可作为有力的证明：

由于同位素 D(氘)的质量较大，因此断裂 C—D 键要比断裂 C—H 键所需的活化能高，其反应速度也较慢。人们以此为基础规定：同位素效应 $=k_H/k_D$，若 $k_H>k_D$（即同位素效应 >1），说明消除 H 这一步是控制反应速率的步骤；若 $k_H=k_D$（即同位素效应 $=1$），说明控制反应速率这一步与消除反应底物中的 H 原子和 D 原子无关。最典型的例子是异丙基溴消除 HBr 与其六氘类似物消除 DBr，已观察到它们的同位素效应为 6.7。

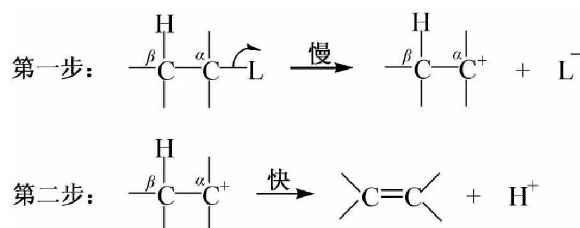


该数值接近 C—H 键断裂过程中的最大值，是一步反应的特征，它为速率控制步骤包括 C—H 键的断裂提供了有力的证据。

另外，E2 消除的立体化学研究为 E2 机理提供了更有利的证据，详见 12.4。

12.1.2 E1 机理

在 E1 反应中，反应是分步进行的。首先是反应底物在溶剂的影响下，离去基团带着一对键合电子从反应底物中解离出来，生成碳正离子；随后碳正离子脱掉一个 β-H 生成烯烃。



第一步反应底物的异裂是决定反应速率的关键步骤，因此反应速率与 OH^- 或其他碱性试剂的浓度无关。像 E2 反应与 S_N2 反应往往同时发生并相互竞争一样，E1 反应与 S_N1 反应也有类似的关系。事实上，E1 机理与 S_N1 机理的第一步极为相似，都是生成碳正离子。所不同的是第二步，S_N1 机理是亲核性试剂进攻带有正电荷的碳原子完成 S_N1 反应，而 E1 机理则是试剂从碳正离子的 β-碳原子上夺取 β-H 完成 E1 反应。

以下证据有力地支持了 E1 机理。

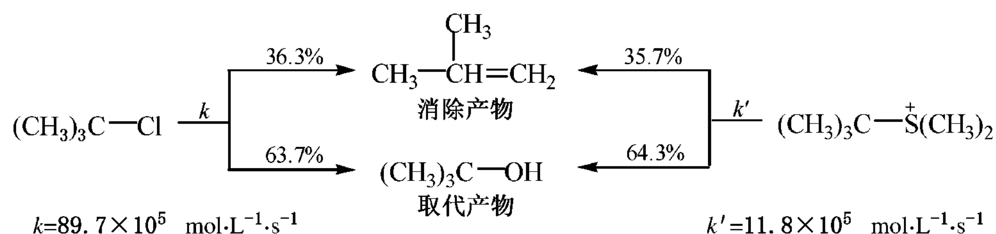
1）动力学研究表明：E1 反应为一级反应，即反应速率只与反应底物的浓度成正比。

$$v=k[RCH_2CR'R''L]$$

这一点只要在反应体系中加入少量溶剂的共轭碱就能够很容易地得到证明。一般说来，这种加入法并不增加反应的速率；假如加入一种较强的碱后，决定反应速率的关键步骤的反应速率未受影响，那就证明碱（或溶剂）没有参与反应的速率控制步骤。例如：叔丁基溴在乙醇溶液中消除 HBr 时，其反应速率方程为：$v=k[(CH_3)_3CBr]$；另外，在体系中加入乙醇钠对反应速率几乎没有影响。

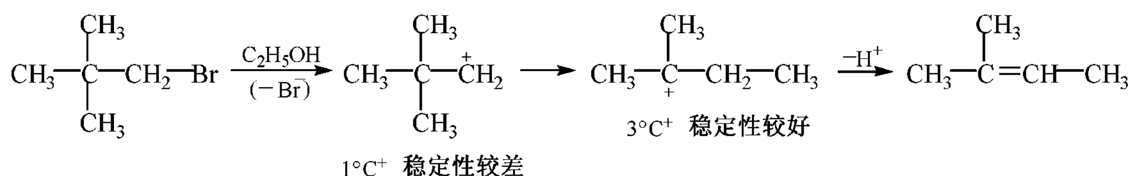
2）若两个反应的反应底物仅仅是离去基团不同，由于反应速率取决于分子的离解能力，因此其反应速率必然有着明显的差异。然而，因两个反应生成相同的碳正离子，而离去基团的性质又不影响第二步反应，故只要其他反应条件（如溶剂、温度等）相同，两个反应的消除与取代产物的比率也应当相同。

例如：$(CH_3)_3C—Cl$ 和 $(CH_3)_3C—S^+(CH_3)_2$ 分别于 65.3℃、80%乙醇水溶液中进行溶剂解反应，其结果如下



由此可见，两个反应的反应速率虽然相差较大（$k/k'=7.6$），但产物的比率基本相同（相差不到 1%）。说明这两个反应具有相同的碳正离子中间体。

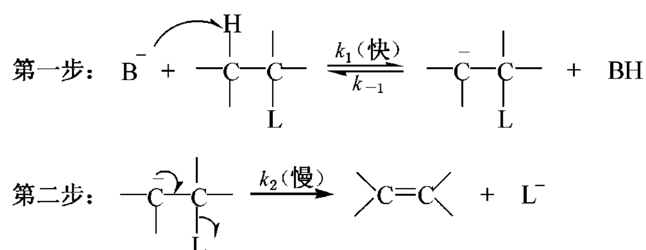
3）在 E1 条件下完成的消除反应中，适当的反应底物常常会发生重排，这也说明在 E1 反应中的中间体是碳正离子，例如



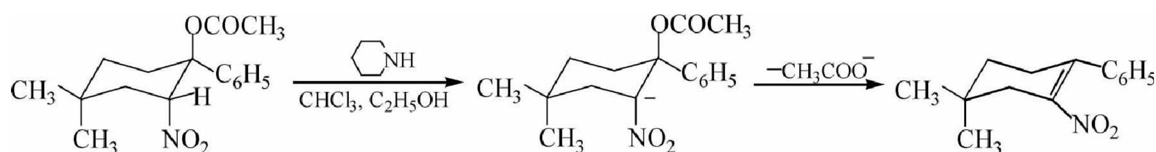
4) E1 消除的立体化学研究也为 E1 机理提供了有力的证据，将在 12.4 中予以介绍

12.1.3 E1cb 机理

按 E1cb 机理进行的消除反应，虽然也是分两步进行的，但与 E1 机理有着本质的区别。在 E1cb 机理中首先是消除一个 β-H，生成碳负离子中间体，然后再消除离去基团，因反应中间体为碳负离子，故又称碳负离子机理：

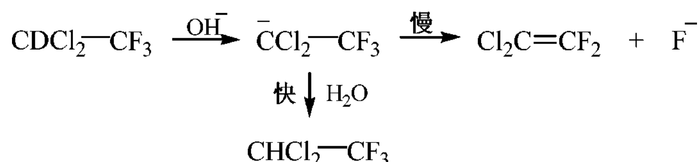


按该机理进行的反应通常也是二级反应。它对反应底物的要求是：第一，离去基团不容易离去[1]，如苯酚离子；第二，至少要有一个可供消除的酸性 β-H 或被某些吸电子基团活化的 β-H[2]，如 $CONH_2$、NO_2等。例如：反-4,4-二甲基-1-苯基-2-硝基环己醇乙酸酯消除乙酸得到 4,4-二甲基-1-苯基-2-硝基环己烯：

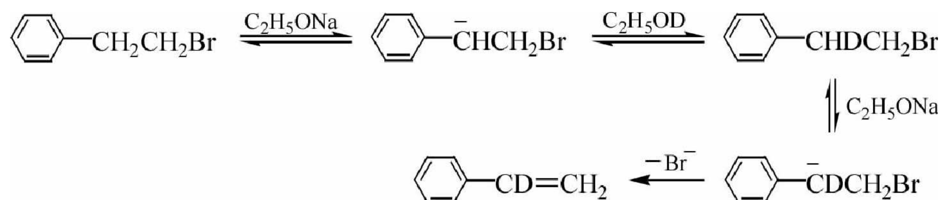


支持 E1cb 机理的证据主要有三点。

1) 通过反应底物和碱之间是否存在同位素交换，来证明 E1cb 机理。例如：含氘(D)的 1,1,1-三氟-2,2-二氯乙烷，用碱的水溶液处理脱 DF，待反应进行到一半左右时，分出未反应的反应底物，若在未反应的反应底物中含有 H，说明发生了 D 与 H 的交换，即反应可能是按 E1cb 机理进行的。

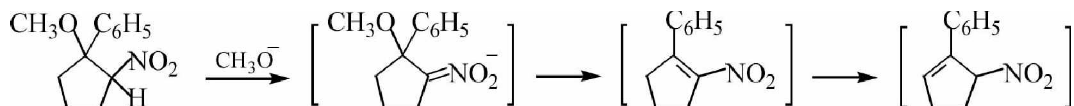


再如：β-苯基溴乙烷用乙醇钠和氘化乙醇处理脱 HBr，来观察在反应过程中是否存在下式所示的 D 与 H 的交换



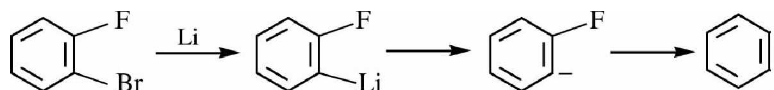
待反应进行到一半左右时停止反应，分别分析没有发生反应的β-苯基溴乙烷和已生成的消除产物苯乙烯，结果发现在二者中都没有D，说明在反应过程中没有发生D与H的交换，也就是说在反应过程中没有生成碳负离子。因此，反应不可能是按E1cb机理进行的，而应该是按E2机理进行的。

2）支持E1cb机理的另一个例子是：用甲氧基负离子处理反应底物1-苯基-2-硝基-1-甲氧基环戊烷时，发生消除反应生成1-苯基-2-硝基环戊烯，后者在反应条件下不稳定，重排生成1-苯基-5-硝基环戊烯。



动力学和同位素效应的结果以及中间体的光谱检测证实了该反应所提出的机理。

3）苯炔的生成也可以作为E1cb机理的证据，例如



12.1.4 消除反应的可变过渡态理论

如前所述，E2机理涉及一个双分子过渡态，β-H的消去过程和离去基团L的离开过程是协同进行的。与之相对照，在E1机理中，决定反应速率的关键步骤是第一步——离去基团L离开反应底物生成碳正离子，这与S_N1机理的决速步骤是一样的；随后立即消除β-H而完成消除反应。E1cb机理与E1机理一样，也是分步进行的，但E1cb机理首先消除的是β-H从而生成碳负离子，然后是基团L的离去。这三种机理所代表的只是机理可能性连续变化的三种极限情况，事实上，许多消除反应处于极限机理之间，这种观点称为**可变E2过渡态理论**，其基本要点如图12-1所示。

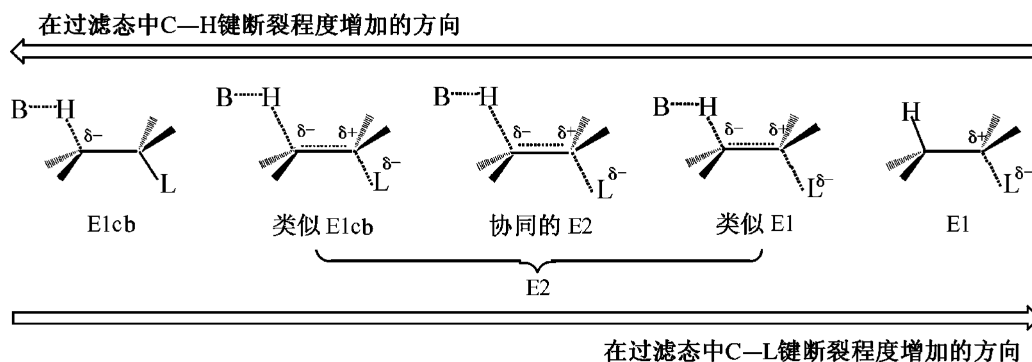


图12-1 消除反应的可变过渡态图示

容易发生C—L键断裂生成碳正离子的反应底物易于按E1机理进行消除；而在另一种极端情况下，容易发生C—H键断裂生成碳负离子的反应底物则有利于按E1cb机理进行消除；那么，介于两种极端情况之间的反应底物就应该按E2机理进行消除。但在E2机理中，β-C—H键与α-C—L键的逐渐断裂并不一定完全均等，一种情况是β-C—H键的断裂多于α-C—L键，这种E2机理很像E1cb机理，称之为“类似E1cb”的E2机理；另一种情况是α-C—L键的断裂多于β-C—H键，这种E2机理很像E1机理，称之为“类似E1”的E2机理。可变过渡态

理论使我们有可能根据极限机理的类型来研讨通过中间性质的过渡态进行的反应。

上述过渡态图示来自β-D(氘)同位素效应的研究。2-苯基乙基衍生物的同位素效应研究结果表明:同位素效应随离去基团离去能力的减弱而降低,如图12-1所示。这种倾向与到达过渡态之前C—H键断裂越来越完全是一致的,也就是说过渡态变得与E1cb更为相似。

表12-1 $C_6H_5CD_2CH_2L$的碱($C_2H_5O^-$)催化消除反应中β-D同位素效应和Hammett ρ值

L	k_H/k_D	ρ^a
Br	7.1	2.14
OT_s	5.7	2.27
$\overset{+}{S}(CH_3)_2$	5.1	2.75
$\overset{+}{N}(CH_3)_3$	3.0	3.77

[a] 为取代苯基。

从消除反应的ρ值上观察到的变化为E2过渡态的图示提供了另一个说明:离去基团越弱,ρ值越正,也就是说反应将因吸电子基团的存在而增强;随着基团离去能力的降低,过渡态β-C原子将越显示负离子性,且与E1cb相似。

12.2 影响消除反应的因素

进行消除反应时,究竟按哪种机理进行,取决于反应底物的结构、离去基团、碱的强度及反应条件。另一方面,由于消除反应和取代反应的反应机理相似,且总是相伴发生,那么,什么条件下有利于消除,什么条件下有利于取代呢?现分别讨论之。

12.2.1 反应底物结构的影响

(1) 对E1及E2活性的影响

当反应底物中连有芳基(Ar)或C═C时,无论其位于α-碳还是β-碳,对E1和E2反应都有利。当β-碳上连有Br、Cl、Ts、NO_2、CN、SR等吸电子原子或基团时,将使β-H的酸性增强,因而对E2反应有利,但其位于α-碳时则影响不大。

(2) 对E1、E2及E1cb比例的影响

当反应底物的α-碳上连有烷基和/或芳基时,因其能稳定过渡态的碳正离子,反应将倾向于按E1机理进行。当β-碳上连有烷基时,因其减弱了β-H的酸性,也将使反应向E1机理转移;然而,当β-碳上连有芳基时,因其能稳定碳负离子,从而使反应向E1cb机理转移。同理,当β-碳上连有吸电子原子或基团时,它不仅可以增强β-H的酸性,而且还能稳定碳负离子,故反应更倾向按E1cb机理进行。

(3) 对消除和取代比例的影响

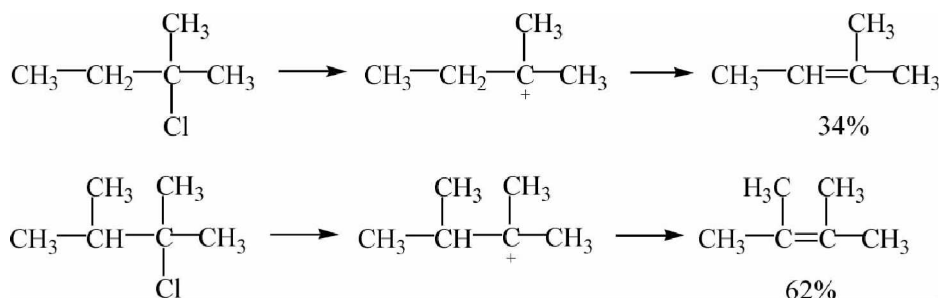
在二级反应条件下,α-碳原子上支链增多,消除反应比例增加。其原因是:第一,α-碳原子上支链增多,β-H的数目相对较多,从而使碱进攻β-H的概率增加;第二,α-碳原子上支链增多,增加了过渡态初始双键碳原子上的烷基数目,从而增加了过渡态的相对稳定性;第三,α-碳原子上支链增多,空间阻碍增大,不利于碱对α-碳的进攻,因而不利于S_N2反应的发生,相对

而言，对 E2 反应有利。总之，当反应底物的烃基结构不同时，消除与取代的比例依下列次序递减：3°>2°>1°。

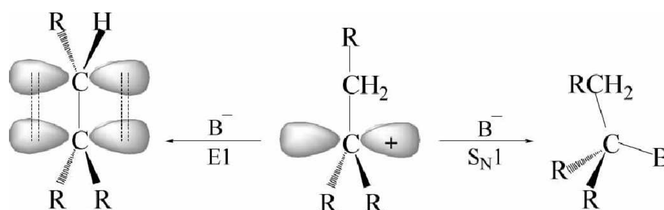
在一级反应条件下，α-碳原子上支链增多，虽然也增加消除反应的比例(E1 与 S_N1 比较)，但并不很多，通常情况下还是以取代反应为主。例如：叔丁基溴的溶剂解反应，其消除产物仅占 19%。

β-碳原子上支链增多，虽然也会增加 E2 消除产物的比例(相对 S_N2 取代而言)，但这并不是因为消除反应速率增加，而是由于 S_N2 取代反应速率极大减慢所致。

然而，在一级反应条件下，β-碳原子上支链增多，对 E1 消除更为有利(相当于 S_N1 取代而言)，这可能是空间效应影响的结果，例如



如前所述，一级反应的中间体为碳正离子。对于消除反应而言，在消除前后中心碳原子的杂化方式(sp^2)、键角都不发生变化，因此在过渡态中烷基的大小和数目对消除反应的影响不大。然而，对于取代反应来说则不同，取代前后中心碳原子由 sp^2 杂化转变为 sp^3 杂化，键角也由约 120°转变为约 109.5°，致使烷基之间的拥挤程度增加，过渡态的能量升高，故不利于取代反应的发生。显然，β-碳原子上的支链越多、支链体积大，对消除反应就越有利。上述消除与取代的情况如下图所示。

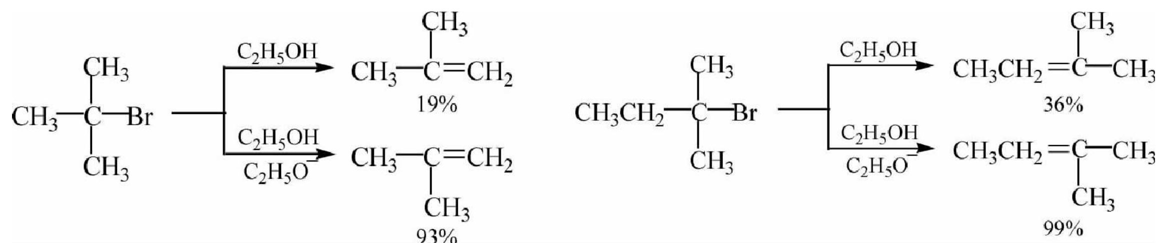


12.2.2 进攻试剂的影响

(1) 对 E1、E2 及 E1cb 比例的影响

当反应按 E1 机理消除时，通常无需另外加碱，溶剂就起碱的作用。但反应按 E2 机理消除时必须有碱的存在，因此当增加外来的碱时，反应机理将由 E1 转变成 E2。

例如：叔丁基溴和叔戊基溴两个化合物在乙醇溶液中，于 25℃下进行溶剂解反应，分别生成 19%和 36%的烯烃，但加入 2 mol 的 $C_2H_5O^-$ 时，其烯烃含量分别升至 93%和 99%。



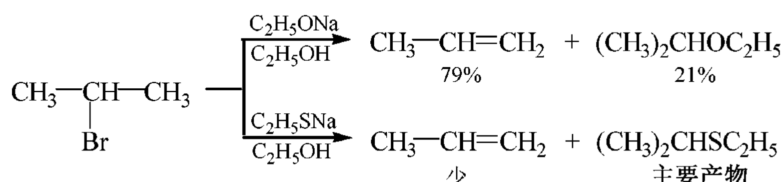
上述实验数据告诉我们：在加入 2 mol 的 $C_2H_5O^-$ 后，其反应机理至少有部分已转变为双分子反应。这是因为只有强碱才有足够的能力在离去基团离去的同时从反应底物中夺取 β-H，即碱的加入促使反应按 E2 进行。

总之，增加碱的强度和碱的浓度能够促使消除反应机理按 E1、E2、E1cb 次序转变[3]。

正常的 E2 消除反应所用的碱可以是 H_2O、NR_3、HO^-、AcO^-、RO^-、ArO^-、H_2N^-、CO_3^{2-}、$LiAlH_4$、I^-、CN^- 和有机碱，但有制备意义的碱只有 HO^-、RO^- 和 H_2N^-。

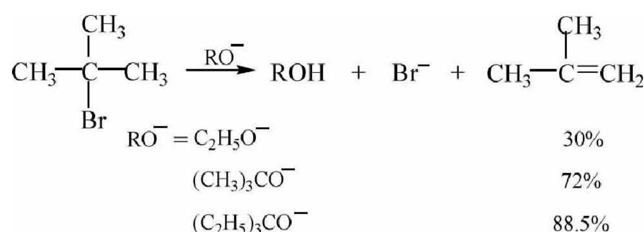
2）对消除和取代比例的影响

强碱不仅有利于消除反应，且往往是 E2 机理占优势。但试剂的碱性弱，亲核能力并不一定弱，且很可能是一个好的亲核试剂，从而对 S_N2 反应有利，例如



使用高浓度的强碱，并在非离子溶剂中进行反应，则双分子反应占优势，且 E2 机理比 S_N2 机理占优势。然而，使用低浓度的碱甚至完全不用碱，则单分子反应占优势，且 S_N1 机理比 E1 机理占优势。

碱的体积大小不同，对消除反应和取代反应的比例也有一定的影响。通常是碱的体积增大，消除反应比例增加。这是因为碱的体积增大，进攻 β-H 所受的空间阻碍作用要比进攻 α-碳所受的空间阻碍作用小的缘故，例如



12.2.3 离去基团的影响

(1) 对 E1、E2 及 E1cb 比例的影响

较好的离去基团，因其容易离子化，故反应机理向 E1 转移。较差的离去基团或带正电荷的离去基团，由于强吸电子基团的诱导和场效应，使 β-H 的酸性增强，从而有利于 β-C—H 键的解离，故反应机理移向 E1cb。另外，较好的离去基团亦有利于 E2 机理。

(2) 对消除和取代比例的影响

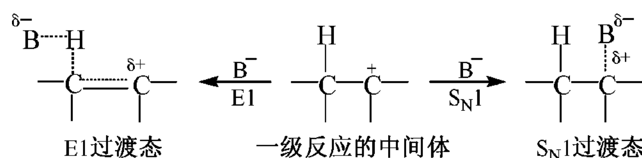
对于一级反应，离去基团通常对 E1 消除和 S_N1 取代反应比例的影响不大。这是由于按单分子机理进行的反应，消除或取代是在离去基团离去后发生的，因此消除和取代的比例取决于碳正离子中间体。然而，当反应过程中涉及离子对时，离去基团的性质将会对反应产物产生影响。

对于二级反应，不同的离去基团将会对消除和取代反应的比例产生一定的影响，因为在 E2 和 S_N2 反应的过渡态中都涉及 C—L 键的断裂。对于卤素而言，不同的卤素对消除和取代的比例的影响较小，其消除产物按下列次序略有减少：I > Br > Cl。

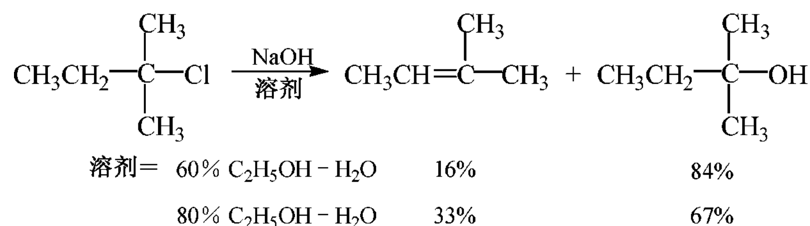
带有正电荷的离去基团将会增加消除产物的比例，有利于消除反应的离去基团的大致顺序是：$(CH_3)_3N^+ > (CH_3)_2S^+ > Br > OTs$。当离去基团为 OTs 时，通常是取代反应占优势。例如：n-$C_{18}H_{37}Br$ 用 $(CH_3)_3COK$ 处理得到 85%的消除产物，而 n-$C_{18}H_{37}OTs$ 在同样条件下却得到 99%的取代产物。

12.2.4 溶剂的影响

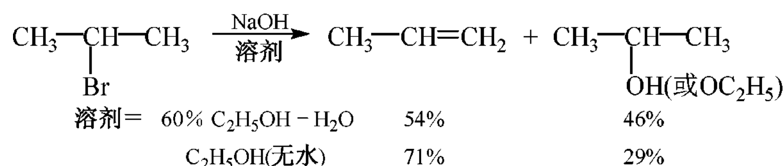
对于一级反应，尽管决定反应速率的关键步骤——离去基团的离去是相同的，但反应究竟是发生消除还是取代，则与第二步(快步骤)的过渡态的电荷分散程度有关。由于在过渡态中 E1 比 S_N1 电荷的分散程度大，故溶剂极性减弱对消除反应有利。



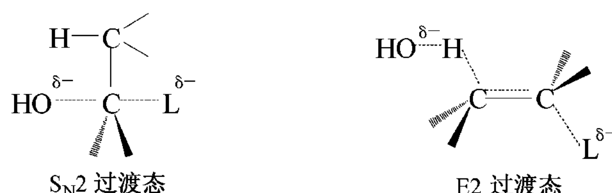
例如



对于二级反应，情况较为复杂，E2 和 S_N2 的比例与溶剂的离子化能力有关。一般说来，增加溶剂的极性，则有利于反应按 S_N2 机理进行；而降低溶剂的极性，反应则按 E2 机理进行，例如

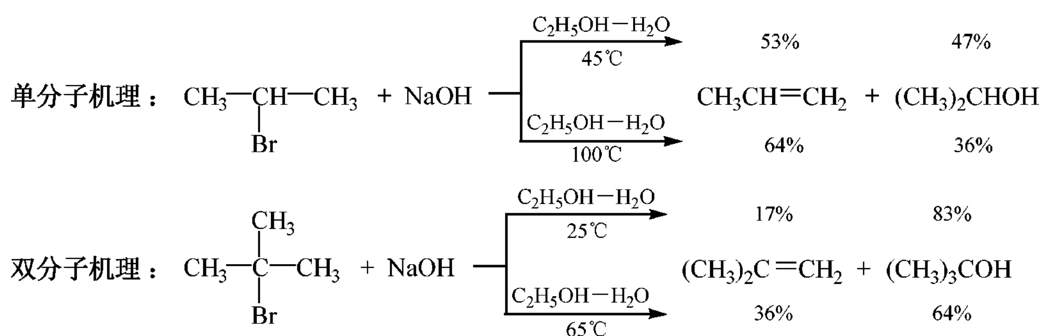


这是因为当反应按双分子机理进行时，S_N2 过渡态中电荷分散在三个原子上，而在 E2 过渡态中，电荷是分散在五个原子上，电荷的分散程度是 $E2 > S_N2$。因此，溶剂极性增大，不利于电荷的分散，其过渡态难以形成，故不利于消除反应。



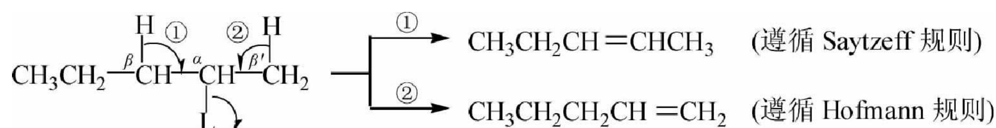
12.2.5 温度的影响

无论反应是按双分子机理进行还是按单分子机理进行，一般来说，温度升高，均会增加消除反应的比例。由于消除反应需要拉长 C—H 键，形成过渡态所需活化能较大，因此，较高的反应温度有利于消除反应的进行，例如



12.3 消除反应的取向

当反应底物分子中有两种可供消除的β-H时，可能生成两种互为异构体的烯烃。例如



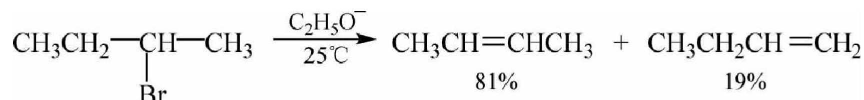
那么，在消除反应中，何时主要按 **Hofmann 规则**进行，何时主要按 **Saytzeff 规则**进行，与反应底物中烃基的结构、离去基团的性质、碱和反应条件等因素有关，而这些因素都将影响到过渡态。因此，我们将从反应机理的角度去研究、分析各因素对消除反应的影响。

12.3.1 E1 机理的取向

在 E1 机理中，离去基团在 C—H 键发生断裂之前已完全离解，因此消除反应的取向将取决于碳正离子的结构、夺取β-H 所用碱的性质。应该指出的是：消除β-H 需要很少的活化能，无需很强的碱，溶剂本身的碱性就足以消除这个质子，因此，当存在两种可供消除的β-H 时，消除哪一个主要取决于产物的相对稳定性。由于消除β-H 生成取代基多的烯烃所需的活化能要低于生成取代基少的烯烃所需的活化能，因此生成 Saytzeff 烯烃要比生成 Hofmann 烯烃容易（或者说速率更大），如图 12-2 所示。

在 E1 机理中，由于两种消除方式的过渡态的能差并不是很大，因此 E1 消除的位置选择性不是很强，换言之，卤代烃按 E1 机理消除将得到烯烃异构体的混合物。

例如：2-溴丁烷于 25℃在醇溶液中脱 HBr，其结果如下



2-丁烯之所以能成为主要产物，是因为在该分子中有六个 C—H 键参加的σ-π 超共轭效应，而在 1-丁烯中只有两个，故 2-丁烯在热力学上是稳定的。换言之，按 E1 机理进行消除反应取向受制于烯烃的热力学稳定性。

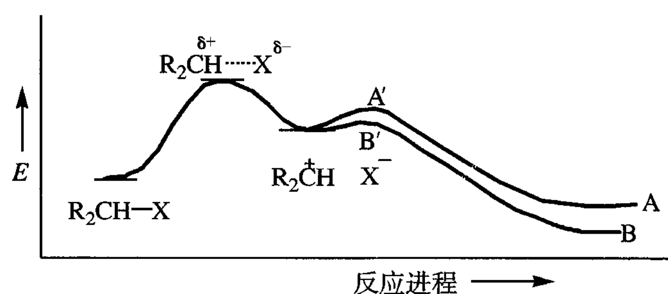
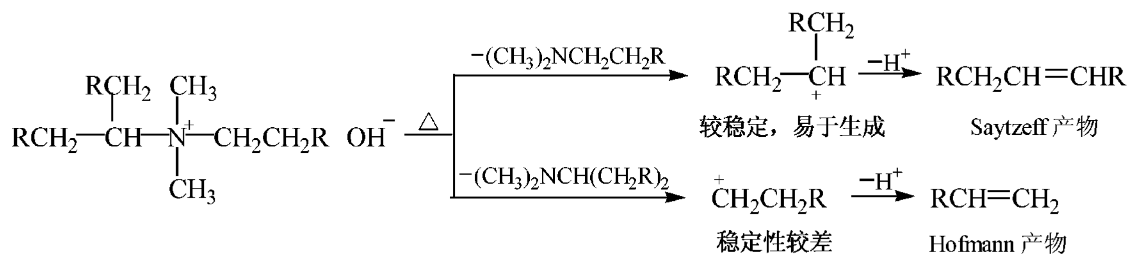


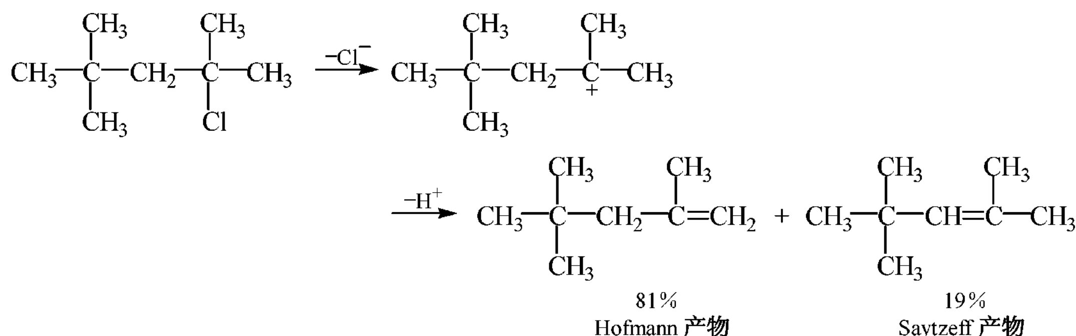
图 12-2 E1 消除反应的两个取向

A′— Hofmann 过渡态；A— Hofmann 烯烃；B′— Saytzeff 过渡态；B— Saytzeff 烯烃

与 Br 相比，虽然$^+NR_3$、$^+SR_2$是比较难以离去的离去基团，但当季铵碱等按 E1 机理进行消除时，因 β-H 的消除发生在离去基团离去之后，与离去基团无关，故 Saytzeff 烯烃将成为主要产物。例如



在 E1 消除中，尽管电子效应是影响消除取向的主要因素，但在某些反应中空间效应也有着重要的影响。例如：2，2，4-三甲基-4-氯戊烷按 E1 机理进行消除时，其主要产物却是 Hofmann烯烃。



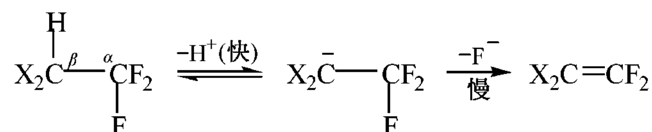
该消除反应之所以服从 Hofmann 规则，是因为在 Saytzeff 产物中，处于双键同侧的甲基与叔丁基之间具有较大的非键张力，以致其稳定性较差的缘故。

12.3.2 E1cb 机理的取向

在按 E1cb 机理进行的反应中，若有两种不同的 β-H 可供消除时，究竟哪一个 β-H 容易被消除，将取决于 β-H 的酸性强弱、碳负离子中间体的稳定性、反应底物和碱的空间效应等因素。

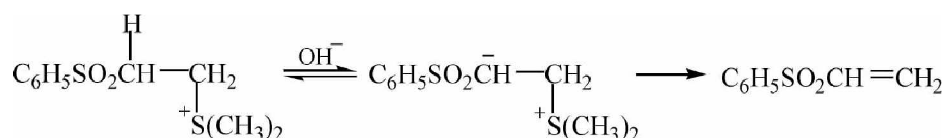
按 E1cb 机理进行的反应选择性较强，大多受控于动力学因素。反应的主要产物为连有取代基少的烯烃，即 Hofmann 产物。换言之，按 E1cb 机理进行的消除反应取向遵循 Hofmann规则。

尽管按 E1cb 机理进行的反应的实例并不是很多，但下面的例子却能充分说明按 E1cb 机理进行消除反应的影响因素。



该反应底物所以能有利于按 E1cb 机理进行反应是因为：其一，卤素的 $-I$ 效应不仅增强了 β-H 的酸性，而且对碳负离子起到了稳定作用；其二，F 是一个难以离去的基团。

同理，α - C 上连有带正电荷的基团时，因其既是难以离去的基团，又能增强 β—H 的酸性，因此也有利于反应按 E1cb 机理进行，例如



12.3.3 E2 机理的取向

当反应按 E2 机理进行时，其消除取向问题往往比较复杂，有些化合物的消除取向是遵循 Saytzeff 规则的，而有些化合物的消除取向却遵循 Hofmann 规则。至于按哪种规则进行消除，将取决于反应底物的结构、离去基团的性质和反应条件等因素。现分述如下：

1）不带电荷的反应底物，如卤代烃、磺酸酯等在进行 E2 反应时，无论反应底物的结构如何，其消除取向在大多数情况下都遵循 Saytzeff 规则。现将 2-卤己烷消除取向的有关数据列于表 12－2 中。

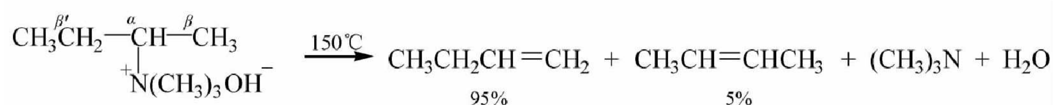
表 12－2 2-卤己烷消除产物中的双键取向

反应	烯烃的百分组成/%	
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH(X)CH_3$	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ (Hofmann 产物)	$CH_3CH_2CH_2CH=CHCH_3$ (Saytzeff 产物)
X=F	69	30
Cl	33	67
Br	28	72
I	19	81

由表 12－2 可见：当离去基团为 Cl、Br 和 I 时，均以 Saytzeff 产物为主，但因其离去能力不同，生成的 Saytzeff 产物的量也不同；然而，当离去基团为 F 时，则以 Hofmann 产物为主。

我们知道在卤代烷中离去基团离去能力的顺序为：I > Br > Cl > F；但电负性大小的顺序是：F > Cl > Br > I。当 X=F 时，因 F 是很强的吸电子基团，致使 β-H 的酸性增强，在碱的作用下，反应机理将由 E2 移向“类似 E1cb”的 E2，且甲基上 H 的酸性优于亚甲基上的 H，故 Hofmann 产物成为主要产物。然而，当 F 依次换成 Cl、Br 和 I 时，反应机理将由 E2 移向“类似 E1”的 E2，因此 Saytzeff 产物成为主要产物，且依次增多。

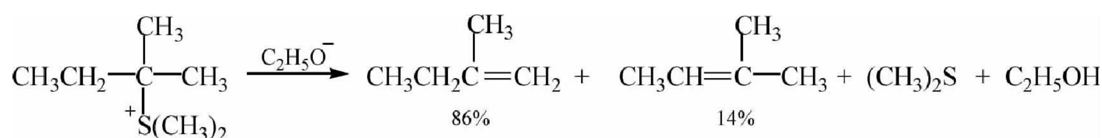
2）带正电荷的反应底物，如 $^+NR_3$、$^+SR_2$ 等，其消除取向一般遵循 Hofmann 规则。例如：三甲基仲丁基季铵碱的消除反应，在产物中 Hofmann 烯烃占 95%。



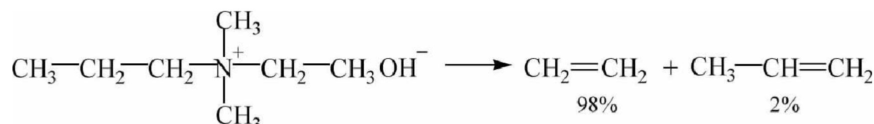
这是因为$^+N(CH_3)_3$是一个不好的离去基团，在C—N^+键开始断裂之前，碱夺取β-H已进行到相当大的程度，这时过渡态移向"类似E1cb"的E2，也就是说过渡态具有更多的碳负离子特征，因此在结构上凡能稳定碳负离子的因素，也能对过渡态起稳定作用，而烷基碳负离子的相对稳定性次序为：$1°C^- > 2°C^- > 3°C^-$，因此β-C上连有的烷基越少，形成的碳负离子越稳定，从而生成取代基少的烯烃，即Hofmann烯烃。

另外，这类问题也可用被消除的β-H的酸性来解释。在上述化合物中有两种化学环境不同的β-H可供消除，虽然都受$^+N(CH_3)_3$强吸电子诱导效应的影响而具有一定的酸性，但β'-H的酸性因受甲基供电子诱导效应的影响而减弱，因此碱更容易进攻酸性相对较强的β-H，也就是说，动力学因素有利于Hofmann烯烃的生成。该解释与用过渡态的稳定性解释的结论是一致的。

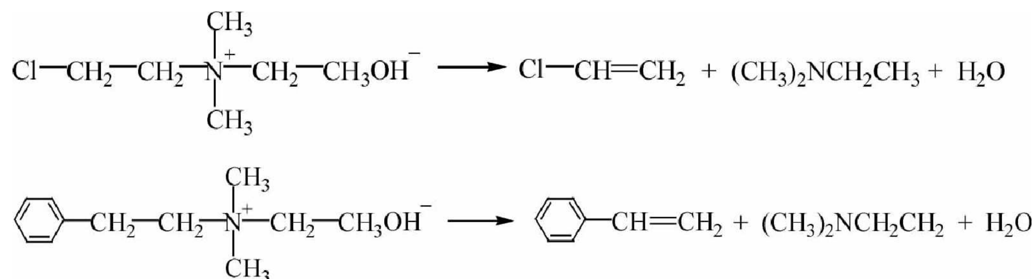
同理，叔戊基二甲基锍盐的消除反应也主要遵循Hofmann规则。



3）在鎓盐中，β-H从不同的烷基中消除时，也遵循Hofmann规则，生成取代基少的烯烃。例如



但是，若单纯从形式上看，有些鎓盐的消除取向是与Hofmann规则"向背"的，即消除取向遵循Saytzeff规则，例如

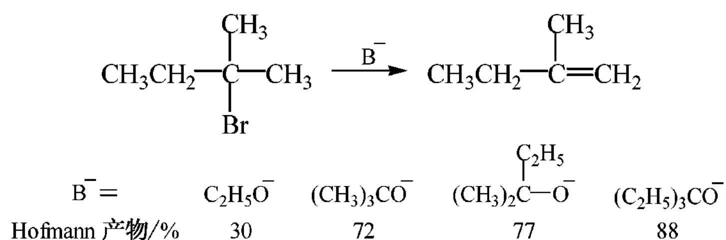


上述两个实例中，一个是由于β-C上连有具有较强吸电子能力的Cl原子，它的存在不仅可以增强β-H的酸性，而且可以稳定具有碳负离子特征的过渡态；另一个是由于β-C上连有苯基，它的存在不仅因β-H与苯环之间存在共轭效应而增加活性，而且使过渡态因苯环的存在而稳定。由此看来，这些形式上相反的例子，其实质是一样的，具有相似的反应机理。

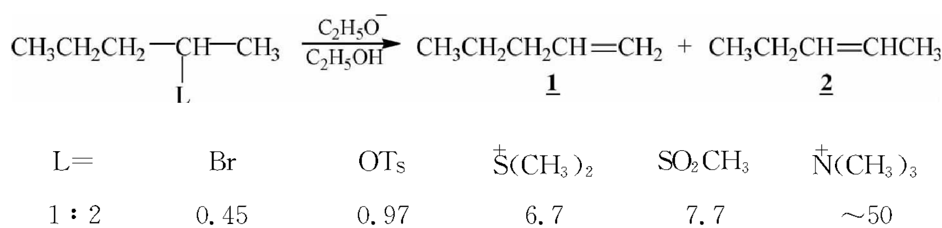
这些形式上"向背"的化合物，除离去基团都是难以离去的$^+NR_3$、$^+SR_2$外，通常β-C上都连有—COR、—NO_2、—SO_2R、—CN、—Cl等强吸电子基团，或者连有能与消除产物中碳-碳双键共轭的—CH$=$$CH_2$、—$C_6H_5$等基团。

4）按E2机理进行的反应，除受电子效应的影响外，空间效应也将影响Hofmann消除产

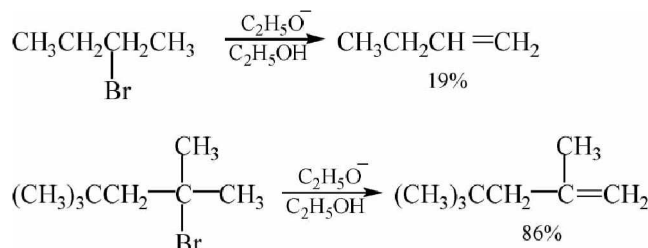
物的比例。实验结果表明:反应底物相同时,碱的体积增大,Hofmann 消除产物的比例增加,如



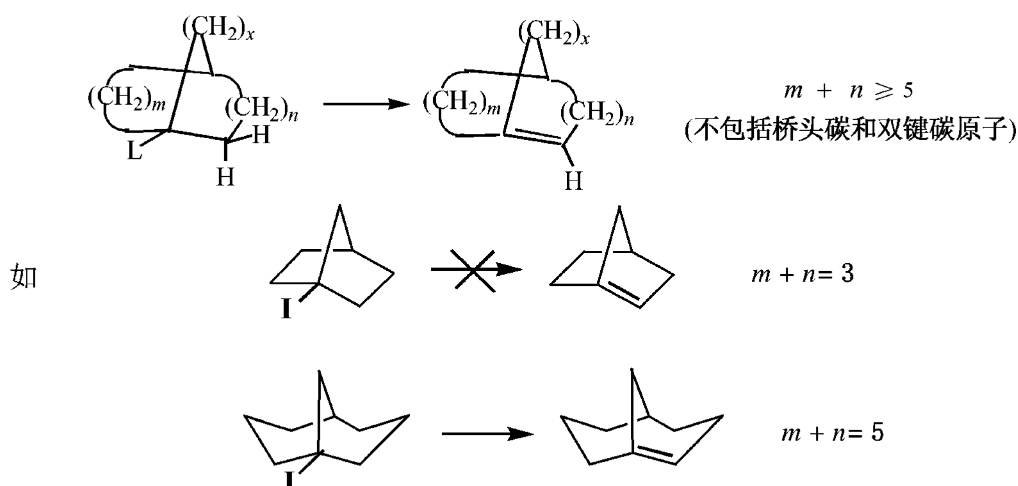
反应底物的烃基相同时,离去基团体积增大(特别是支链增多),Hofmann 消除产物的比例增加,如



离去基团和碱一定时,反应底物的烃基支链增多,Hofmann 消除产物的比例增加,如



5) 比较小的二环体系进行 β-消除时,只有满足下列条件才能生成桥头双键:



该规则称为 **Bredt** 规则。

通过上述讨论,可对消除反应在一般情况下的取向问题如下小结。

1)反应按 E1、"类似 E1"的 E2 机理进行,消除取向遵循 Saytzeff 规则,产物的稳定性起决定性作用。

2)反应按“E1cb”和“类似 E1cb”的 E2 机理进行,消除取向遵循 Hofmann 规则,反应受控于动力学因素。

3)反应按 E2 机理进行,当被消除的是带正电荷的基团时,消除取向遵循 Hofmann 规则,是诱导效应起主导作用;若存在强吸电子基团时,消除取向遵循 Saytzeff 规则,共轭效应起主导作用。

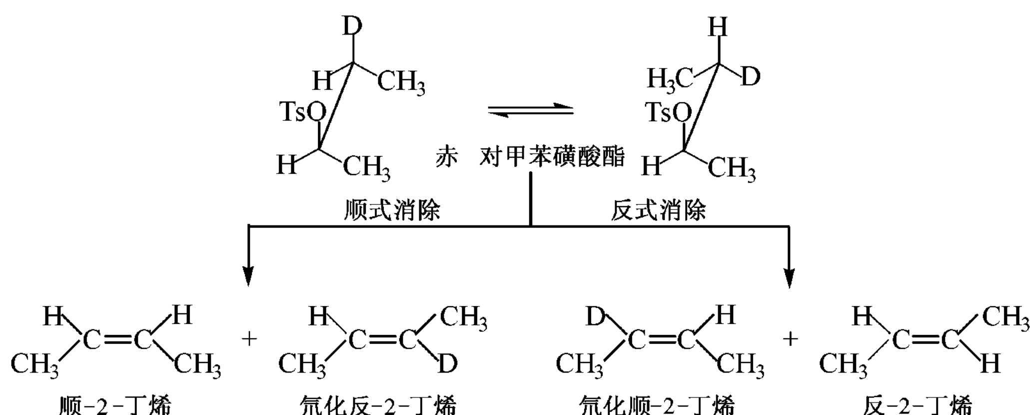
12.4 消除反应的立体化学

12.4.1 E1 机理的立体化学

当反应按 E1 机理进行时,无论 β-H 与离去基团处于分子的同侧还是异侧,消除是否具有立体选择性,均依赖于反应条件。

若生成的平面碳正离子能被很好地溶剂化,其消除就没有立体选择性。这是因为在第二步 β-H 从原离去基团所处平面的同侧或异侧向溶剂转移的概率是均等的。

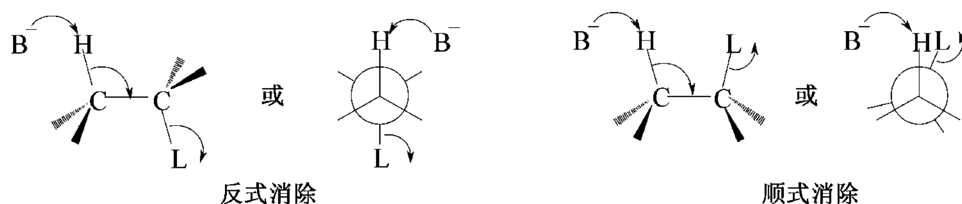
若在消除 β-H 之前,碳正离子已与离去基团形成紧密离子对,同时溶剂又不起碱的作用(即不夺取 β-H),这时将发生顺式消除,例如



该反应若在含水乙醇中进行,由于生成的碳正离子已经被溶剂化了,故将生成顺式消除和反式消除的混合物。然而,若反应以硝基甲烷为溶剂,得到的几乎都是顺式消除产物。

12.4.2 E2 机理的立体化学

当反应按 E2 机理进行时,被消除的两个原子或基团是从相邻的两个碳原子上脱掉的,其消除方式有两种情况:其一,被消除的两个原子或基团从碳-碳 σ 键的异侧脱掉,称为反式消除;其二,被消除的两个原子或基团从碳-碳 σ 键的同侧脱掉,称为顺式消除。



从上述两种消除形式可以看出:其一,无论反式消除还是顺式消除,在消除过程中涉及的

H—C、C—C、C—L 三个键处于同一个平面，这是因为在所有的 E2 过渡态都具有相似的双键特征，而双键中 π 键的 p 轨道又是共平面的，因此在 E2 过渡态中，要求 β-H 和离去基团 L 要么处于对位交叉式，要么处于完全重叠式，只有这样才能有利于消除，如图 12-3 所示。其二，与顺式消除相比，按 E2 机理进行的反式消除应较快些，因为反式消除的过渡态是对位交叉式，而顺式消除的过渡态是完全重叠式，后者具有较高的能量。

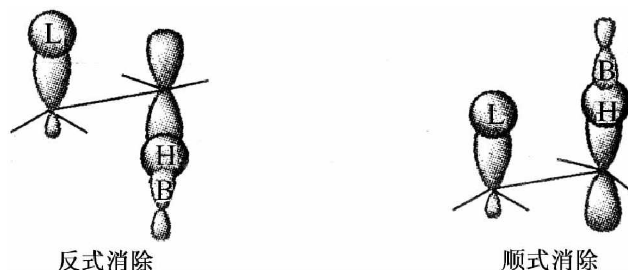
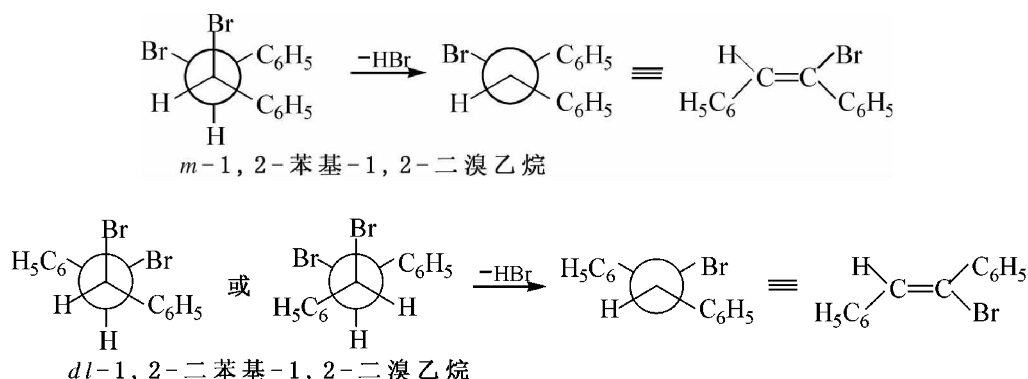


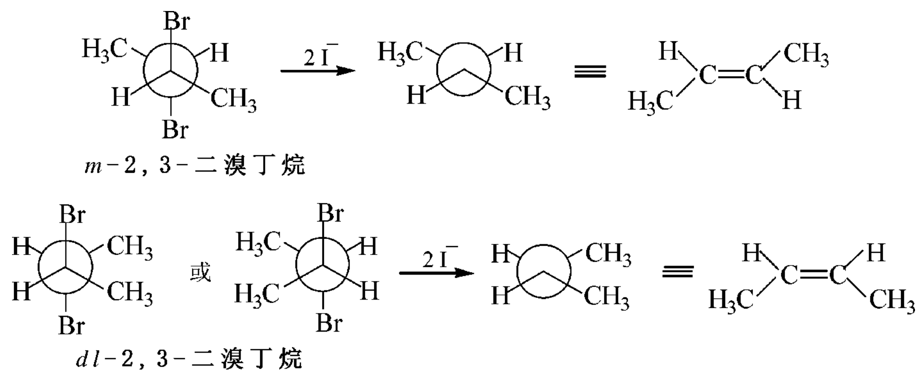
图 12-3　E2 消除的过渡态

诸多实验事实表明，按 E2 机理进行的消除反应，通常都是反式消除。

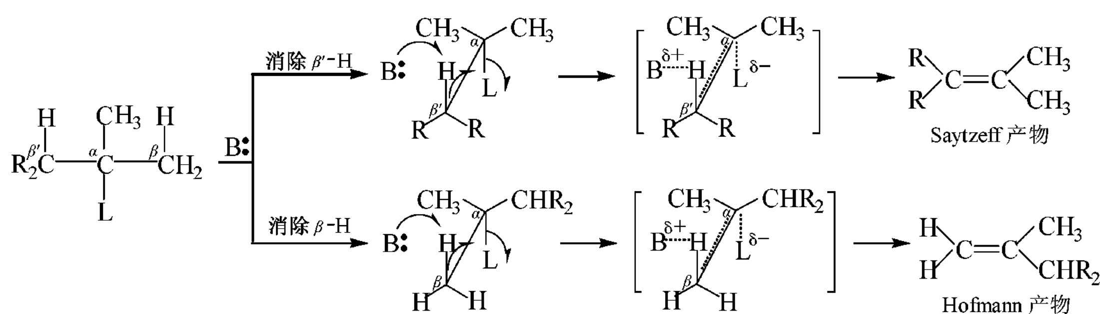
例如：内消旋的 1,2-二苯基-1,2-二溴乙烷脱 HBr 得到(E)-1,2-二苯基溴乙烯，而其外消旋异构体得到的却是(Z)-1,2-二苯基溴乙烯。



反式消除不仅发生在脱质子的 E2 反应中，邻二卤代物在 I^- 作用下的脱卤素反应也是按 E2 机理进行的消除反应，例如

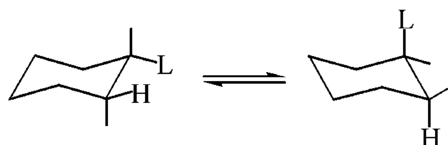


另外，立体效应直接影响 E2 消除的取向。无论这种立体效应是来自反应底物还是碱或二者兼而有之，都将有利于 Hofmann 消除。

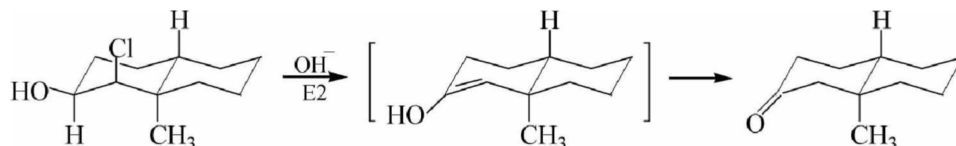


这是因为反应按 Hofmann 消除减小了生成的过渡态基团之间的拥挤程度所致。

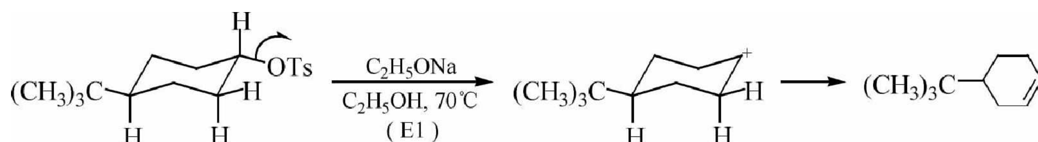
环己烷衍生物的 E2 反应具有明显的立体选择性——反式消除(其他环体系没有这样的选择性)。因为相邻的两个取代基只有处于 a 键时，才能成为对位交叉式构象(尽管这种构象具有较高的能量)而有利于消除反应的进行。即便相邻的两个取代基处于 e 键位置，反应时也要翻转为 a 键，以有利于过渡态的形成。



如，下面化合物用碱处理，发生 E2 反应，且主要得到反式消除产物。

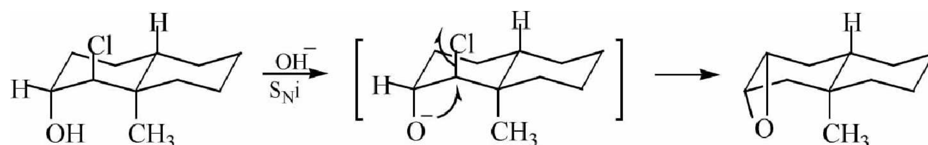


值得注意的是，环己烷衍生物因自身结构的原因，有时难以发生 E2 反应，而是按其他反应机理完成反应。如：反-对甲苯磺酸-4-叔丁基环己酯用碱处理并不是发生 E2 反应，而是缓慢地进行 E1 反应。



这是因为该反应若按 E2 机理进行，处于 e 键的离去基团 OTs 必须通过环的翻转使其处于 a 键，与此同时处于 e 键的叔丁基也必须通过环的翻转使其处于 a 键，然而这种翻转由于空间阻碍极大的叔丁基受到 2,6-位的 a 键氢的极大排斥作用而难以实现，致使反应按 E1 机理进行。

另外，下面化合物由于与 Cl 相邻的碳原子上没有 a 键氢，只在连有羟基的碳原子有一个 e 键氢，它与 Cl 原子处于顺式，且不共平面，因此不能发生消除反应，而是发生了分子内取代反应生成环氧化物。



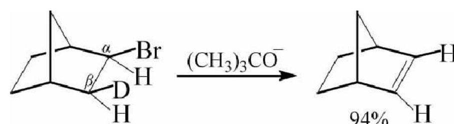
尽管在非环体系中通常是反式消除占优势，但在某些消除反应中也存在着反式消除与顺式消除的竞争[4]。表 12－3 列出了某些非环体系中反式消除与顺式消除的比例。

表 12－3　某些非环反应底物 E2 消除的产体化学

反应底物	碱/溶剂	反式消除％	顺式消除％
$CH_3\underset{D}{C}H\underset{Br}{C}HCH_3$	$(CH_3)_3CO^-K^+/(CH_3)_3COH$	100	0
$CH_3\underset{D}{C}H\underset{OSO_2C_7H_7}{C}HCH_3$	$(CH_3)_3CO^-K^+/(CH_3)_3COH$	＞98	＜2
$CH_3\underset{D}{C}H\underset{^+N(CH_3)_3}{C}HCH_3$	$(CH_3)_3CO^-K^+/DMSO$	100	0
$CH_3CH_2\underset{D}{C}H\underset{F}{C}HCH_2CH_3$	$(CH_3)_3CO^-K^+/(CH_3)_3COH$	32	68
$CH_3(CH_2)_3\underset{D}{C}H\underset{OSO_2C_7H_7}{C}H(CH_2)_3CH_3$	$(CH_3)_3CO^-K^+/(CH_3)_3COH$	93	7
$CH_3(CH_2)_3\underset{D}{C}H\underset{Cl}{C}H(CH_2)_3CH_3$	$(CH_3)_3CO^-K^+/DMSO$	38	62
$CH_3(CH_2)_3\underset{D}{C}H\underset{F}{C}H(CH_2)_3CH_3$	$(CH_3)_3CO^-K^+/DMSO$	20	80

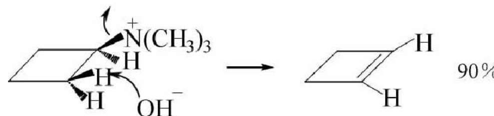
由表 12－3 可知，反应底物涉及较好的离去基团，如 Br^-、m-$CH_3C_6H_4SO_2^-$ 等的反应，反式消除占优势；而对于反应底物涉及较差的离去基团，如 F^-、$^+N(CH_3)_3$ 等的反应，除 2-丁基体系外，3-已基体系及碳链较长的化合物，其顺式消除却占优势。

氘化的降冰片溴用碱处理得到 94％的顺式消除产物[5]。



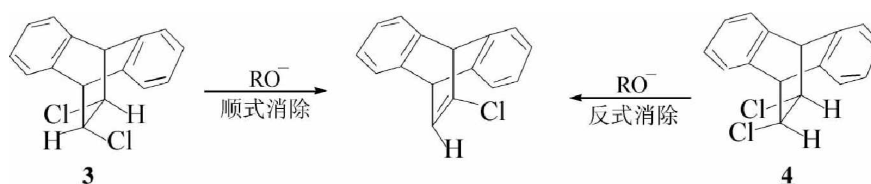
这是因为氘化降冰片溴为一刚性分子，Br—C_α—C_β—H 并不在同一平面，Br 与 β-H 之间的两面角不是 180°而是 120°，即 C—Br 键与 C—H 不能呈对位交叉式构象，因此难以反式消除 HBr。但 Br 与 D 之间的两面角为 0°，呈完全重叠式构象，因此顺式消除 DBr 要比反式消除 HBr 容易。

再如：N,N,N-三甲基降冰片基铵[6]的分解反应，顺式消除产物占 90％。因为在四元环中，键的分布方向没有 a 键，故不存在有利于反式消除的对位交叉式构象，所以顺式消除更容易。

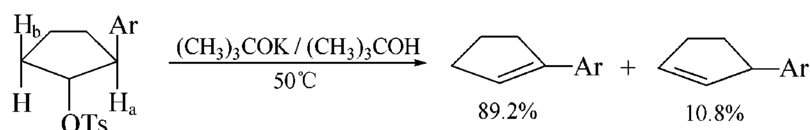


二环[2,2,2]化合物的消除反应也得到类似的结果，即以顺式消除反应为主[7]。

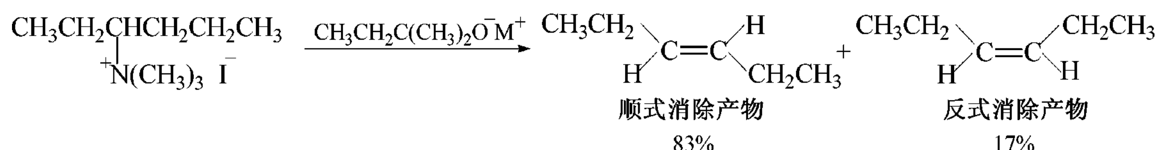
互为异构体的两个化合物 <u>**3**</u> 和 <u>**4**</u> 用碱处理脱 HCl，其中 <u>**3**</u>Cl 和 H 都处于顺式，呈完全重叠式构象（即两面角为 0°），有利于顺式消除 HCl；而 <u>**4**</u> 的 Cl 和 H 均处于反式，若发生反式消除要求 Cl 和 H 的两面角应为 180°（即呈对位交叉式构象），但遗憾的是 Cl 和 H 的两面角只有 120°左右，因而不是对位交叉式构象，故不利于反式消除。事实上，化合物 <u>**3**</u> 的顺式消除速度要比化合物 <u>**4**</u> 的反式消除快 8 倍。



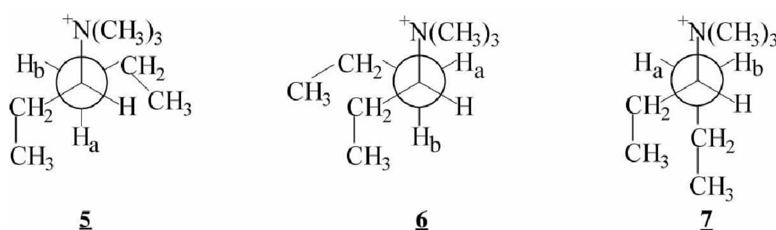
再如：反-对甲苯磺酸-2-芳基环戊酯用碱处理，亦发生顺式消除。这是因为在该化合物中，无论 H_a还是 H_b与离去基团 OTs 都接近共平面，而且 H_b与 OTs 呈对位交叉式构象，似乎有利于反式消除，然而，H_a因受芳基的影响，不仅反应活性比 H_b高，而且消除产物的稳定性较好，因此顺式消除成为主要产物。



在开链体系中，当空间效应有利于顺式消除时，亦将优先发生顺式消除，例如

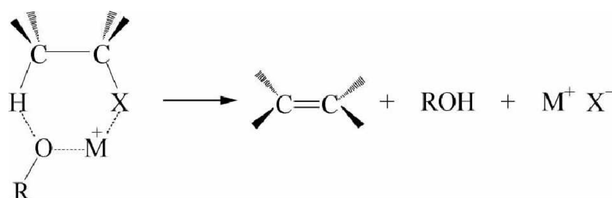


由上式可见，该反应以顺式消除产物为主，得到反式烯烃，这可从它的三种交叉式构象中得到解释。三种构象的共同之处在于体积较大的三甲氨基迫使乙基的链端尽可能地与其远离，显然 **5** 和 **6** 并不是优势构象。另外，在 **5** 和 **6** 中都有反式 H，试剂进攻反式 H 都将遇到一定程度的空间位阻，因此进行反式消除较为困难，即便发生反式消除，试剂也是优先进攻空间位阻相对小些的 **6** 中的反式 H_b，从而生成顺式烯烃，但生成的总量较少，约占 17%。

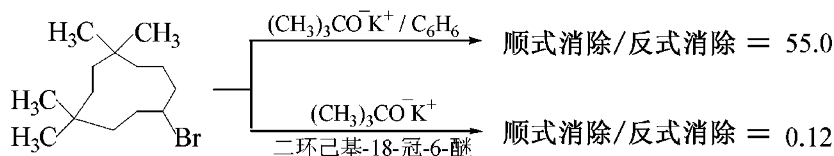


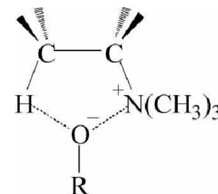
上述三种构象的第二个共同之处在于都有顺式 H，若从 **6** 或 **7** 中顺式消除 H_a，都将引起过渡态中烷基的重叠，致使体系能量升高，而不利于消除。但从 **5** 和 **7** 中顺式消除 H_b则可以顺利完成，并生成反式烯烃，故反式烯烃的总量较多，约占 83%。

对于不带电荷的离去基团，弱离子化溶剂有利于顺式消除。这可能是由于在非极性溶剂中离子对效应最大。离子对之所以能促使具有中性离去基团化合物的顺式消除反应，其理论解释是在过渡态中，负离子起碱的作用，而正离子则帮助离去基团离去。



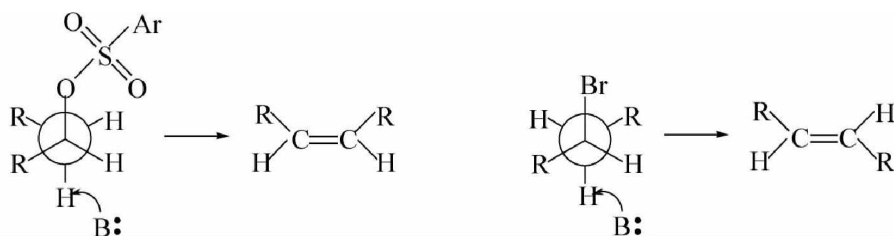
上述解释得到了下面实验事实的支持[8]





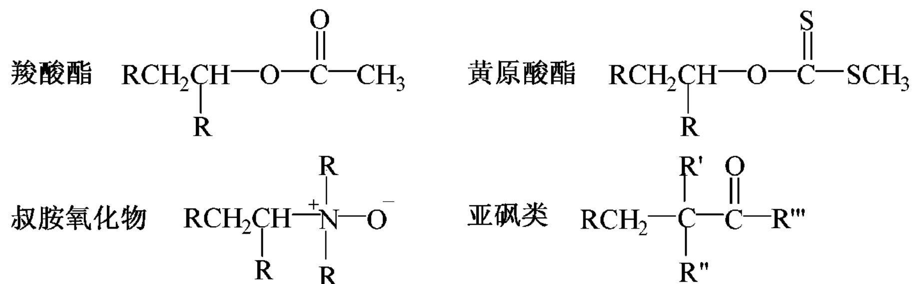
这是因为冠醚的加入可以有选择性地除去 K^+，从而使$(CH_3)_3CO^-$成为游离的负离子，该自由离子不能与反应底物形成上述过渡态，故顺式消除产物量减少。然而，当离去基团为带正电荷的基团时，因游离的 RO^-（如 $C_6H_5O^-$）既可进攻带正电荷的离去基团，又有利于进攻处于顺式的β-H，因此将有利于顺式消除。

在消除反应过程中生成顺式烯烃和反式烯烃的比例取决于离去基团的本性。当体积较大的离去基团（如芳基磺酸酯）与体积较大而且碱性很强的碱作用时，反应底物的空间因素决定了消除方式，即反式消除生成顺式烯烃。如果用卤素代替磺酸酯基，则更稳定的反式烯烃成为主要产物，因为此时空间因素已不是影响消除方式的主要因素。前一种应属于动力学控制，而后一种为热力学控制。



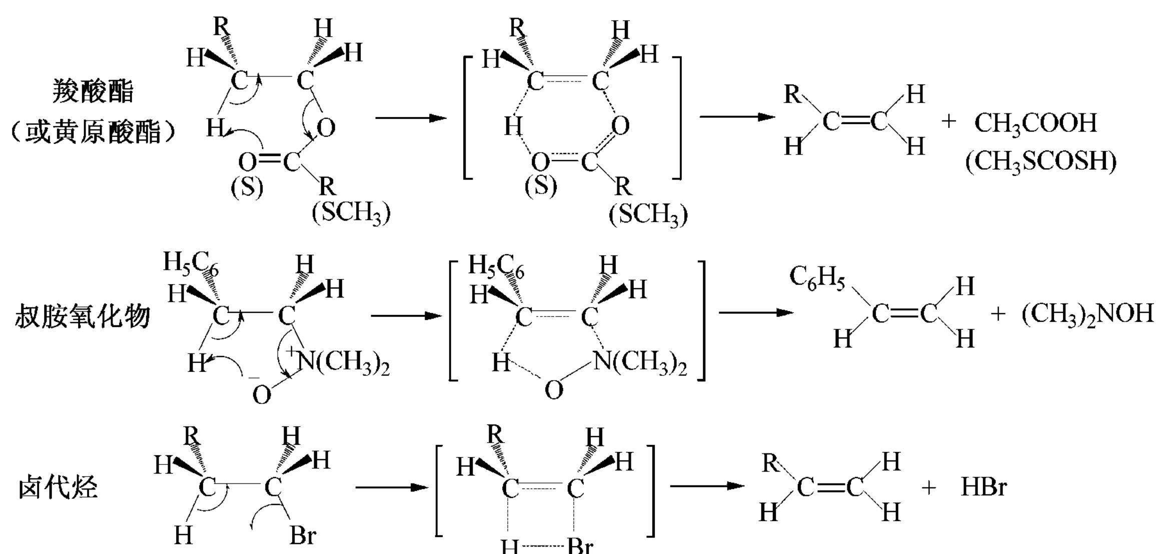
12.5 热消除反应

有些化合物不需要酸碱催化，甚至不需要溶剂，只需加热就可以消除 H—L 生成烯烃，这类反应称为热解消除反应，简称**热消除反应**。可发生热消除反应的化合物主要有



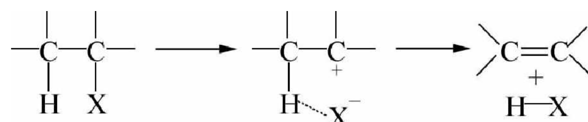
12.5.1 热消除反应机理

热消除反应被认为是经过分子内的四元、五元或六元环状过渡态来实现的，例如

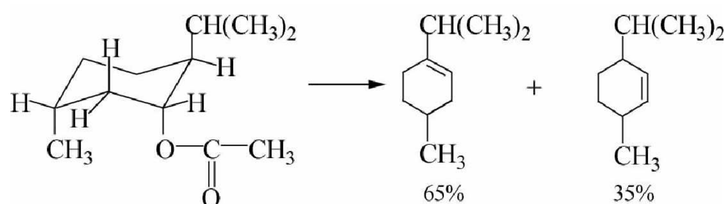


在环状过渡态机理中，被消除的 β-H 和离去基团在它们离开的同时彼此形成新的键，因此这种消除必定为顺式消除。在四元和五元过渡态中的四个或五个原子处于同一平面上（或接近共平面），这种过渡态对顺式消除具有极大的立体选择性。然而，在六元环状过渡态中，由于环的柔韧性，六个原子不一定在同一平面上，因此顺式消除的立体选择性下降。

还有一种机理与 E1 机理很相似，即反应也是首先脱去一个负离子（X^-）生成碳正离子，而形成的碳正离子在第二步脱去一个 β-H，并与刚刚脱下来的负离子结合。所不同的是在反应体系中没有可以用来使负离子溶剂化的物质，此时负离子仍然保留且靠近碳正离子，相当于离子对中间体，故该机理被称为**离子对机理**（Ei）。



例如萜醇醋酸酯的消除反应就是按离子对机理进行的，得到 35% 的 Hofmann 产物和 65% 的 Saytzeff 产物。



在该反应底物中，虽然与离去基团相邻的两个碳原子上都有顺式 β-H，但产物的稳定性决定了 Saytzeff 产物占优势。

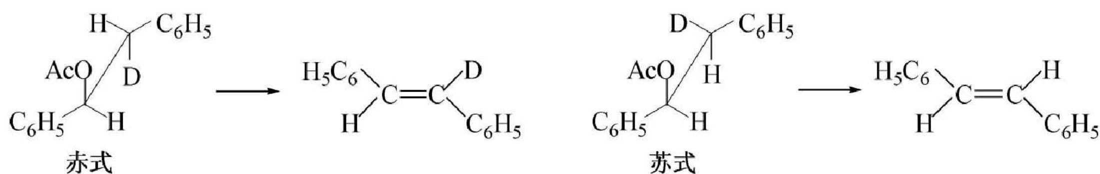
有关 Ei 机理的证据是：

1）动力学研究表明，按 Ei 机理进行的反应为一级反应，即反应速率 $v=k$[反应底物]。

2）加入自由基抑制剂并不能使反应减慢，因此不是自由基机理。

3）按该机理进行的反应，具有高度的立体选择性，即顺式消除。实验事实证明：只有在 β-C上有顺式氢时才能发生消除反应。例如：1-乙酰氧基-2-氘-1，2-二苯基乙烷的赤式和苏式异构体的消除反应，其产物都是反-1，2-二苯基乙烯，但从赤式异构体得到的产物中保留了

95%的氘,而从苏式异构体得到的产物中只保留了26%的氘。

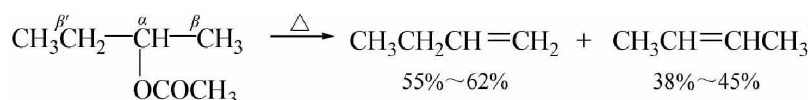


无论赤式还是苏式异构体,分子中的H和D都可以处于乙酰氧基的顺式。但两个苯基处于反式时才是该化合物的最有利构象,此时在赤式构象中H与乙酰氧基接近,故赤式异构体顺式消除得到的产物中保留了95%的氘;而在苏式异构体中D与乙酰氧基接近,故苏式异构体顺式消除得到74%的非氘产物。

至于赤式异构体得到5%的非氘产物和苏式异构体得到26%的含氘产物,系因同位素效应所致。

12.5.2 热消除反应的取向

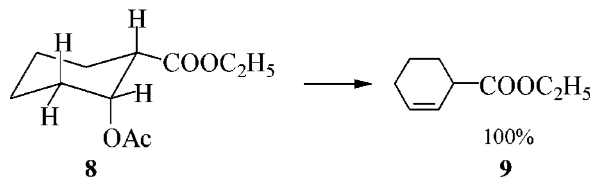
1) 热消除反应的取向取决于可供消除的有效β-H的数目,即遵循Hofmann规则,如



该反应的产物比例与可供消除的β-H的数目比例接近(β-H∶β'-H=3∶2)。

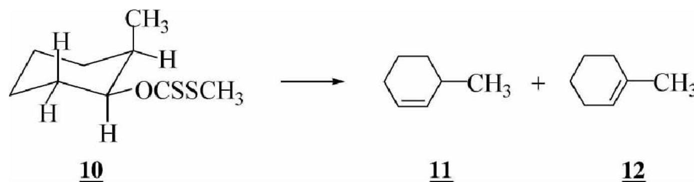
2) 若为环状化合物,当离去基团两侧只有一侧的β-H可供消除时,消除即按此方向形成双键。然而,当过渡态为六元环时,由于过渡态不是完全共平面的,因此并不需要离去基团和β-H彼此一定要处于顺式。如果离去基团处于a键,那么,被消除的β-H就应该位于e键,只有这样才能与离去基团处于顺式,因为离去基团和被消除的β-H都处于a键的那种过渡状态是不会出现的。

化合物**8**的离去基团(—OAc)位于a键,它不可能沿着—$COOC_2H_5$方向形成双键,因为在与—$COOC_2H_5$相连的碳原子上没有可供消除的处于顺式的β-H,即使形成的双键与—$COOC_2H_5$共轭也不行,在这种情况下消除产物只能得到**9**。



如果离去基团处于e键,则它既可以与位于a键的β-H(呈顺式)形成过渡状态,也可以与位于e键的β-H(呈反式)形成过渡状态,这样,将得到顺式消除产物和反式消除产物的混合物。

化合物**10**的离去基团(—$OCSSCH_3$)位于e键,它能与相邻两个碳原子上的H发生消除,得到顺式消除产物**11**和反式消除产物**12**,其两种消除产物的比例大约各占50%。



3) 在开链体系中，若构象中的β-H 与离去基团处于顺式，则存在**重叠效应。**2-甲基-3-乙酰氧基丁烷的消除反应，得到 80%的 3-甲基-1-丁烯和 20%的 2-甲基-2-丁烯。这是因为在过渡态中构象**13** 的重叠要小于构象**14**，而且构象**13** 中有三个可供消除的β-H，而构象**14** 中只有一个可供消除的β-H，其比例为 75∶25，很接近 80∶20 的产物比。

H　H
H　H
$(CH_3)_2CH$　OAc
13

H_3C　CH_3
H　H
H_3C　OAc
14

12.5.3　Cope 反应

叔胺氧化物分解生成烯烃和羟胺的反应称为 **Cope 反应**。它通常是由叔胺经氧化后生成叔胺氧化物，后者再经分解生成烯烃，整个反应条件温和、副反应少且无重排产物，也无须将叔胺氧化物分离出来。

1-(N,N-二甲氨基)-3-苯基丁烷的氧化胺在 120℃加热，几乎定量地生成手性碳原子构型保持不变的光学活性物质 3-苯基-1-丁烯。

$$C_6H_5-\overset{*}{C}H(CH_3)-\overset{\beta}{C}H(H)-\overset{\alpha}{C}H_2-\overset{+}{N}(CH_3)_2-O^- \xrightarrow{120℃} C_6H_5-\overset{*}{C}H(CH_3)-CH=CH_2 + (CH_3)_2NOH$$

Cope 反应的机理被认为是经历五元环过渡态的顺式消除反应。

$$\text{五元环过渡态}\ (H-C_\beta-C_\alpha-\overset{+}{N}(CH_3)_2-\ddot{O}^-) \xrightarrow{\triangle} RHC=CHR + (CH_3)_2N-OH$$

在氧化胺的消除反应中，若有两个不同位置的β-H 可以消除时，将得到 Hofmann 烯烃和 Saytzeff 烯烃的混合物。若生成的烯烃有顺反异构体，则反式烯烃(E)的量大于顺式烯烃(Z)，如

$$CH_3CH_2CH(\overset{+}{N}(CH_3)_2O^-)CH_3 \xrightarrow[91\%]{85\sim150℃} \underset{67\%}{CH_3CH_2CH=CH_2} + \underset{(\text{顺式}12\%)\ (\text{反式}21\%)}{CH_3CH=CHCH_3} + (CH_3)_2NOH$$

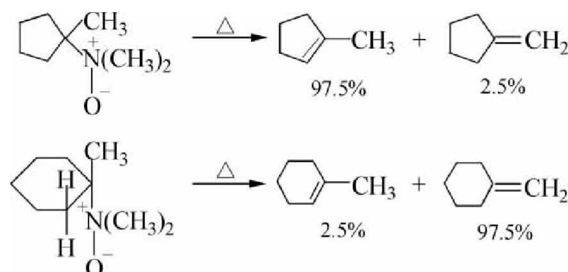
至于生成的 Saytzeff 烯烃中，为什么反式烯烃多于顺式烯烃，可从过渡态的空间位阻大小得到解释。

O^-
$(CH_3)_2\overset{+}{N}$　H
H_3C　H　H　CH_3
CH_3与H重叠
空间阻碍较小

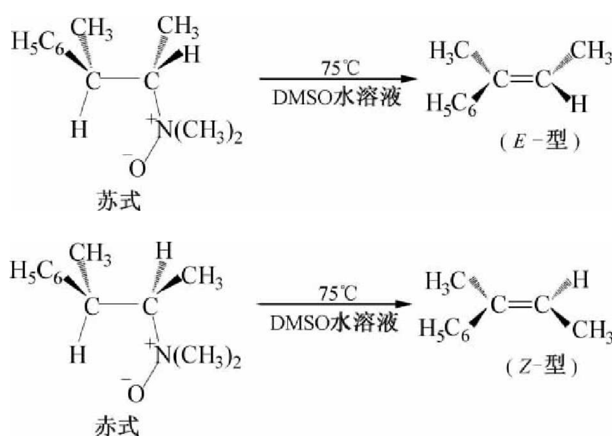
O^-
$(CH_3)_2\overset{+}{N}$　H
H　H　CH_3　CH_3
两个 CH_3 重叠
空间阻碍较大

1-甲基环戊基二甲胺氧化物和相应的七元环化合物的消除反应，主要形成环内双键，得到

Saytzeff 烯烃;而相应的六元环则主要消除环外双键,得到 Hofmann 烯烃。其原因在于五元环和七元环的叔胺氧化物中,环上的顺式 β-H 与 C—N 键处于共平面而有利于顺式消除,而六元环的叔胺氧化物不具备顺式共平面排布。

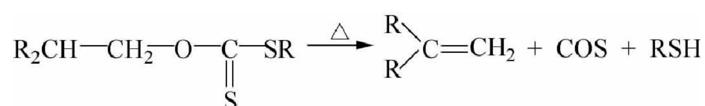


正因 Cope 反应为顺式消除反应,所以叔胺氧化物的苏式异构体将生成(E)-型烯烃,而赤式异构体将生成(Z)-型烯烃。



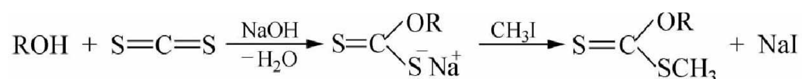
12.5.4 Chugaev 反应

黄原酸酯(xanthate ester)热解生成烯烃、羰基硫化物和硫醇的反应称为 **Chugaev 反应**。

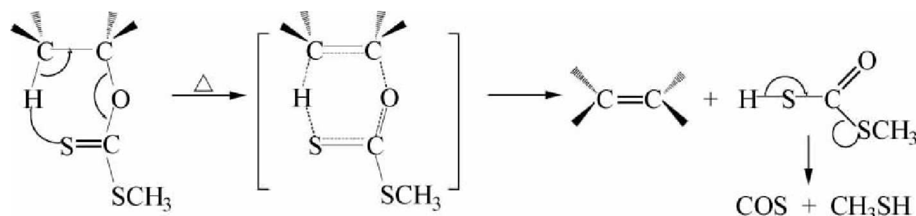


该反应与 Cope 反应相似,亦是制备烯烃的方法之一。

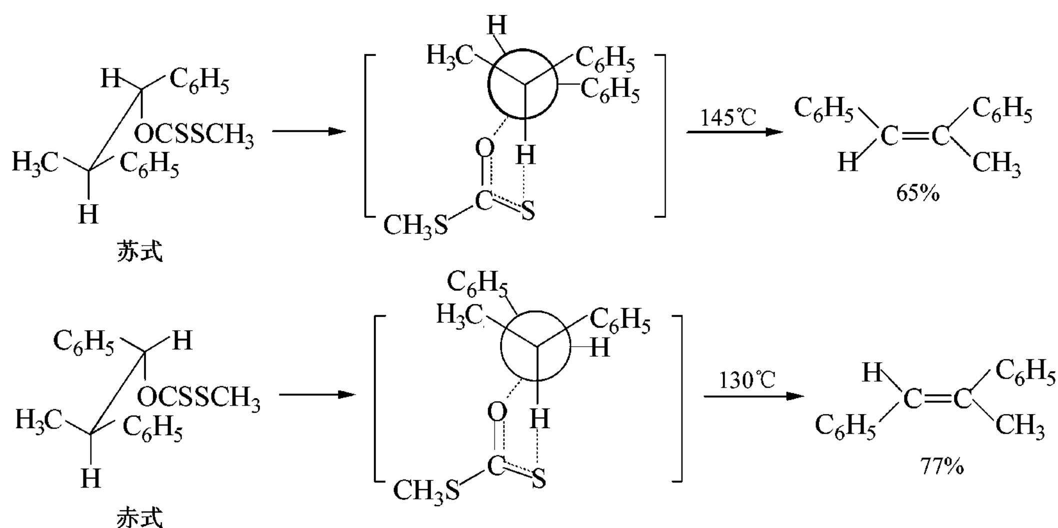
黄原酸酯是将醇类化合物(以仲醇和叔醇为好)在乙醚或 CCl_4 等中性溶剂中用 NaOH(或 KOH)及 CS_2 处理,生成黄原酸盐,后者再经 CH_3I 或 $(CH_3)_2SO_4$ 甲基化来制备的。



Chugaev 反应的机理被认为是经历六元环过渡态的顺式消除反应,而且同位素研究表明:参与消除六元环过渡态的 S 原子来自 C=S。

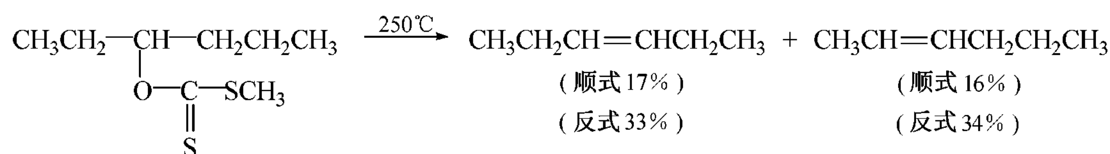


1,2-二苯基-1-丙醇的苏式和赤式异构体,其黄原酸甲酯进行热消除时,将分别得到 Z-型和 E-型 1,2-二苯基丙烯。

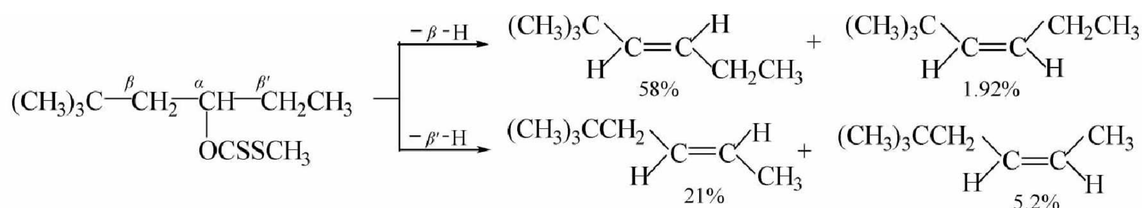


1,2-二苯基-1-丙醇的黄原酸甲酯进行热消除的过渡态中即苏式异构体的两个苯基比较拥挤,所需活化能较高,故热解温度也较高。

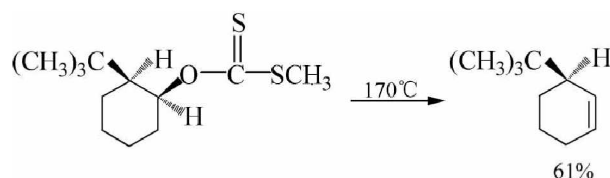
与 Cope 反应相似,若有两种不同的顺式 β-H 可供消除时,则会生成两种烯烃的混合物。若生成的烯烃有顺反异构体,则比较稳定的反式烯烃(E)的量大于顺式烯烃(Z),例如



空间效应对黄原酸酯的热消除反应的影响也不容忽视。如:5,5-二甲基-3-己醇的黄原酸酯进行热消除,消除产物中 2,2-二甲基-3-己烯的收率为 58%,而 5,5-二甲基-2-己烯的收率仅占 21%。

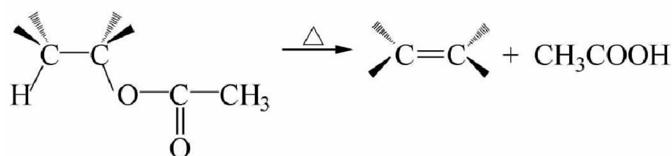


与 Cope 反应不同的是:在 Chugaev 反应中,环烷醇的黄原酸酯主要生成环内烯烃,如

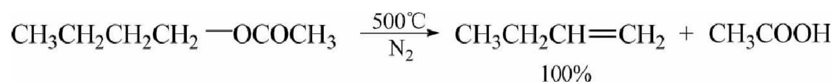


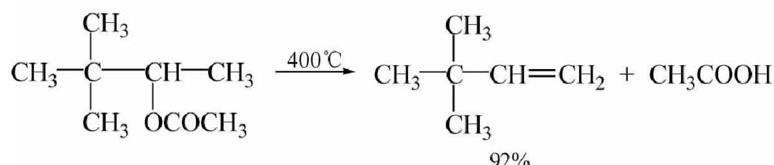
12.5.5 乙酸酯的热消除反应

乙酸酯受热(300~500℃)分解生成烯烃和醋酸。

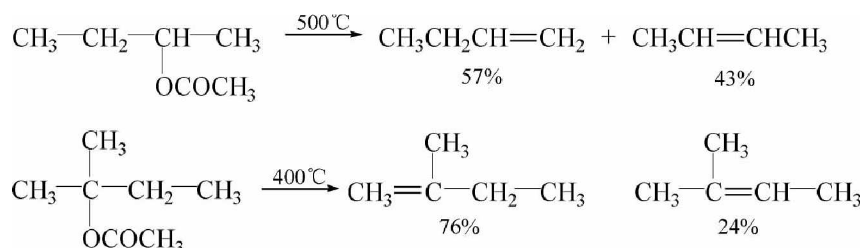


乙酸酯的热消除反应也是一个经历环状过渡态的顺式消除反应。与醇羟基的分子内脱水相比，乙酸酯的热消除反应的优点在于产物较为纯净，且不发生重排等副反应，如

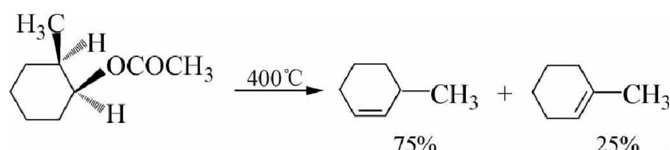




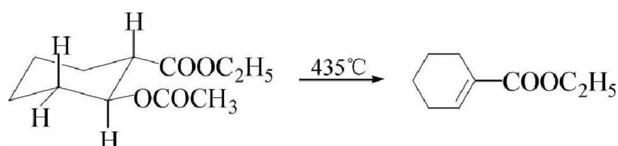
当乙酸酯分子中有两种不同的顺式 β-H 可供消除时，其消除取向也遵循 Hofmann 规则（参见 12.5.2），如



与 Chugaev 反应相似，环烷醇乙酸酯的热消除也是主要生成环内烯烃。其中，反-2-烷基环己醇的乙酸酯主要得到 1-取代环己烯；而顺-2-烷基环己醇的乙酸酯则得到 1-取代和 3-取代环己烯。



但下面化合物则主要生成 1-取代环己烯。其原因在于该化合物虽然有两个位于 a 键上的可供消除的 β-H，但消除乙氧羰基（—$COOC_2H_5$）所连碳原子上的 a 键氢，生成的双键与羰基处于共轭体系，故优先发生消除反应。



习　　题

12-1 按 E1 反应活性排列成序：

(1) a. $CH_3CHBrC_6H_5$　b. $CH_3CHBrC_6H_4NO_2$-*p*　c. *p*-$CH_3OC_6H_4CHBrCH_3$　d. *p*-$CH_3C_6H_4CHBrCH_3$

(2) a. $(CH_3)_2CHF$　b. $(CH_3)_2CHBr$　c. $(CH_3)_2CHOCOCH_3$　d. $(CH_3)_2CHONs$　e. $(CH_3)_2CHOTs$

Ns= O_2N-C₆H₄-SO_2　　Ts = CH_3-C₆H₄-SO_2

12-2 按 E2 反应活性排列成序：

a. $C_6H_5CH_2CH_2Br$　b. *p*-$O_2NC_6H_4CH_2CH_2Br$　c. *p*-$ClC_6H_4CH_2CH_2Br$　d. *p*-$CH_3C_6H_4CH_2CH_2Br$　e. *p*-$CH_3OC_6H_4CH_2CH_2Br$

12-3 解释下列反应速率的差异：

(1) $RCHBrCH_3 \longrightarrow RCH{=}CH_2 + HBr$

在 0.1 moL·L^{-1} EtONa 的 EtOH 中于 50℃反应，其反应速率(E2)$k\times10^4$：

R— =	H—	CH_3—	C_2H_5—	C_6H_5—
	0.16	1.51	0.78	11.5

(2) $RCH_2CH_2Br \longrightarrow RCH{=}CH_2 + HBr$

在 0.1 moL / L EtONa 的 EtOH 中于 50℃反应，其反应速率(E2)$k\times10^4$：

R— =	H—	CH_3—	C_2H_5—	C_6H_5—
	0.16	0.153	0.43	56.1

12-4 磺酸酯在醇钠中与不同的溶剂起反应时，产物中的烯烃比例不同，例如

$$CH_3CH_2CH(OTs)CH_3 + C_2H_5O^- \xrightarrow[C_2H_5OH \atop DMSO]{溶剂} CH_3CH_2CH{=}CH_2 + CH_3CH{=}CHCH_3$$

溶剂	$CH_3CH_2CH{=}CH_2$	$CH_3CH{=}CHCH_3$
C_2H_5OH	35 %	65 %
DMSO	61 %	39 %

试解释之。

12-5 下列各对化合物中，用 EtONa / EtOH 处理时，哪一个更容易发生 E2 反应，为什么？

(1) $CH_3(CH_2)_3Cl$ 与 $(CH_3)_3CCl$　　(2) $CH_3(CH_2)_3Cl$ 与 $CH_2{=}CHCH_2CH_2Cl$

(3) $(CH_3)_3C$-环己基-Cl（楔形）与 $(CH_3)_3C$-环己基-Cl（虚线）　　(4) 双环化合物-Cl 与 双环化合物-Cl

12-6 下列化合物在给定条件下进行反应，请指出哪一个 E / S_N 比例高？

(1) $(CH_3)_2CHCBr(CH_3)_2$、$CH_3CH_2CH_2CBr(CH_3)_2$ 在 $EtOH/H_2O$ 中处理。

(2) $(C_2H_5)_2CClCH_3$、$CH_3CH_2CH_2CCl(C_2H_5)CH_3$ 在 二氧六环 /H_2O 中处理。

(3) $CH_3CH_2CH_2S^+(CH_3)_2I^-$、$(CH_3CH_2CH_2)_3S^+I^-$ 在 EtONa/EtOH 中处理。

(4) $C_2H_5SO_2C_6H_5$、$(CH_3)_2CHSO_2CH_3$ 在 KOH/EtOH 中处理。

(5) $[(CH_3)_2CH]_2CClC_2H_5$ 在 EtOH 中加热或在$(CH_3)_3COH$ 中加热。

(6) 2-溴四氢萘（Br）用0.01 mol / L 的 NaCN 处理或用 2.0 mol / L 的 NaCN 在 EtOH / H_2O 中处理。

12-7 预测下列消除反应的产物。

(1) $(CH_3)_3CCH_2CBr(CH_3)_2 \xrightarrow{\text{吡啶}} ?$

(2) $C_6H_5SO_2CH(CH_3)—CH(CH_3)OBs \xrightarrow{(CH_3)_3N} ?$

(3) $C_6H_5CH_2CH(CH_3)OSO_2C_2H_5 \xrightarrow{\triangle} ?$

(4) $C_2H_5CH(CH_3)—\overset{+}{N}(CH_3)_2(C_2H_5) \xrightarrow{OH^-} ?$

(5) $ClCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_2C_2H_5 \xrightarrow{OH^-} ?$

(6) $C_6H_5CH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_2C_2H_5 \xrightarrow{OH^-} ?$

(7) $O_2N—C_6H_4—CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2—C_6H_4—OCH_3 \xrightarrow{EtO^-/EtOH} ?$

(8) $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)OC(=S)SCH_3 \xrightarrow{\triangle} ?$

(9) 赤式 $CH_3CH(CH_3)—CH(C_6H_5)OCOCH_3 \xrightarrow{\triangle} ?$

(10) 苏式 $CH_3CHBrCHBrCH_3 \xrightarrow[(-HBr)]{OH^-} ?$

(11) $CH_3CH_2CH_2CH(ON(C_2H_5)_2)CH_3 \xrightarrow{150℃} ?$

12-8 预测下列消除反应的反应机理。

(1) 1-溴-1,2,3,4-四氢萘 $\xrightarrow[\triangle]{HCOOH}$ 1,2-二氢萘

(2) $(CH_3)_2CHSO_2CH_3 + CH_3—C_6H_4—O^- \longrightarrow CH_3CH{=}CH_2 + CH_3—C_6H_4—OH$

(3) $CH_3CHClCH(CN)COOEt + RO^- \longrightarrow CH_3CH{=}C(CN)—COOEt$

(4) 苏式$-C_6H_5SO_2CHCH_3CHCH_3OBs \xrightarrow{(CH_3)_3N} (Z)-C_6H_5SO_2C(CH_3){=}CHCH_3 + HOBs$

(5) 1-(α-羟基苄基)-1-... $\xrightarrow{H^+}$ 1-苯基环己烯 $+ C_6H_5CHO$

(反应物：环己烷环上一碳连 $CH(OH)C_6H_5$，相邻碳连 OH 和 C_6H_5)

(6) $BrCH_2CH_2—C_6H_{10}{=}O \xrightarrow[EtOH]{EtONa}$ 双环酮

(7) $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{\text{溶剂解}}$ 四氢吡咯（N—H）

参考文献

[1] More O'Ferrall R A, Slae S. *J Chem Soc* (B), **1970**, 260.

[2] Depuy C H, Froemsdorf D H. *J Amer Chem Soc*, **1957**, *79*: 3710, Crosby J C J M, Stirling C J M. *J Chem Soc* (B), **1970**, 671.

[3] Baciocchi Acc. *Chem. Res.* **1979**, *12*: 430; Baciocchi, Ruzziconi, Sebastiani. *J Org Chem*, **1980**, *45*: 827.

[4] Bartsch R A. *J Am Chem Soc*, **1971**, *93*: 3683, Bailey, D S, Saunders Jr W H. *J Am Chem Soc*, **1970**, *92*: 6904.

[5] Kwart, Takeshita, Nyce. *J Am Chem Soc*, **1964**, *86*:2606.
[6] Coke J L, Cooke Jr M P. *J Am Chem Soc*, **1967**, *89*:6701.
[7] Brown, Liu. *J Am Chem Soc*, **1970**, *92*:200, Sicher, Pánkova, Závada, Kniežo, Orahovats, Collect. Czech. *Chem. Commun.* **1971**, *36*:3128, Bartsch, Lee. *J Org Chem*, **1991**, *56*: 212, 2579.
[8] Bartsch R A, Mintz E A, Parlman R M. *J Am Chem Soc*, **1974**, *96*: 4249.

13 重排反应

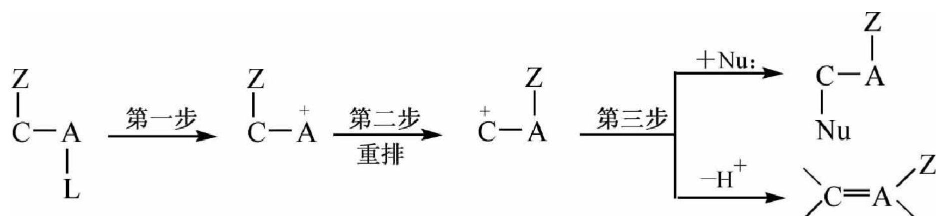
重排反应通常是指在同一分子内，原子或基团从一个原子迁移到另一个原子而形成新分子的反应。常见的重排反应过程有基团的迁移、碳架变化以至环状化合物环的扩大及缩小、重键位移以及电子云重新排布等。按重排反应机理可分为亲核重排、亲电重排、自由基重排(参见 4.3.3)及其他重排等。前两类重排反应重点介绍如下。

13.1 亲核重排

亲核重排系分子在亲电试剂影响下，发生基团 Z 带着一对电子从一个原子迁移到另一个原子上去的反应，其中以 1,2-迁移的重排较为重要。



由于在这类重排反应中，Z 在迁移过程中带着孤对电子，故 A 一定是一个缺电子的被进攻中心，所以该重排又称为缺电子重排。重排反应一般需要三步完成，这三步的常见形式是：

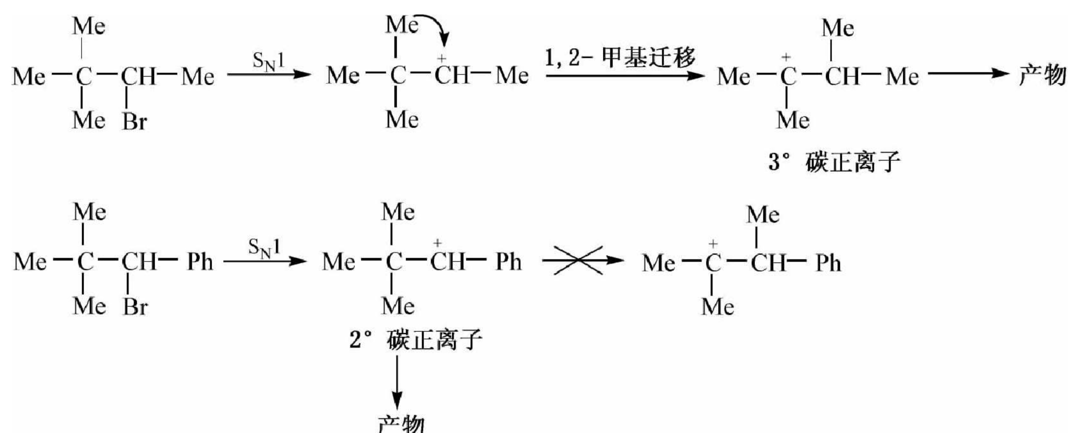


基团 Z 带着一对电子从一个碳原子迁移到另一个碳原子上去的反应，称为 **C→C 迁移重排**。

13.1.1 Wagner-Meerwein 重排

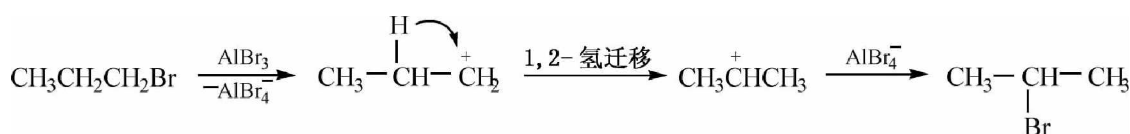
烷基、芳基或氢从一个碳原子向另一个碳原子迁移的反应称为 **Wagner-Meerwein 重排**。实践表明 Wagner-Meerwein 重排大多是按 S_N1 机理进行的，其重排趋势取决于碳正离子的稳定性。

1)甲基迁移

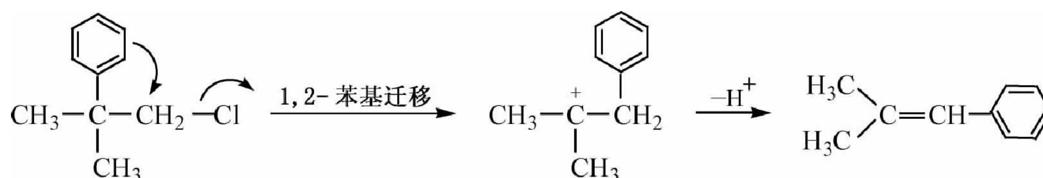


说明苄基型碳正离子在苯环的影响下,比叔碳正离子更稳定。

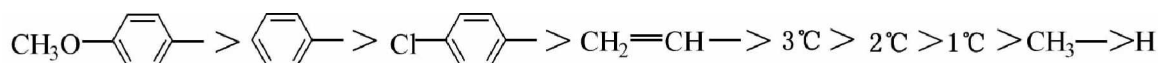
2)氢迁移



3)芳基迁移



这里值得注意的是,在进行重排时,通常是由不稳定的碳正离子重排为稳定的碳正离子,其基团迁移的活性次序为:



但有些苯基取代化合物却不发生重排,如:苯取代的溴代新戊基化合物 C_6H_5—CHBr—$C(CH_3)_3$。

Wagner-Meerwein 重排大多是亲核机理,反应过程中涉及碳正离子中间体。形成碳正离子中间体的途径很多,常见的有下面几种:卤代烃中碳卤键的异裂;醇中碳氧键的异裂;醇羟基转化成容易离去的基团,然后离去基离去;烯烃的质子化;脂肪族伯胺经亚硝酸处理,重氮化失氮等。

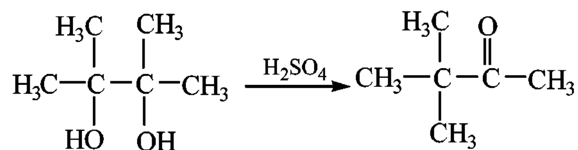
Wagner-Meerwein 重排最早的一个反应例子是莰烯氯化氢重排成异冰片基氯(参见 4.1.2)。

在重排反应中,有的是离去基 L 先行离去,然后迁移基迁移,这可以看作是分子内 S_N1 反应;也有一些反应是离去基离去和迁移基迁移同时进行,这可以看作是分子内 S_N2 反应。在分子内 S_N2 反应过程中,迁移基若作为亲核试剂参与了离去基的离去,即发生了邻基参与(参见 4.1.3)。

13.1.2　Pinacol 重排

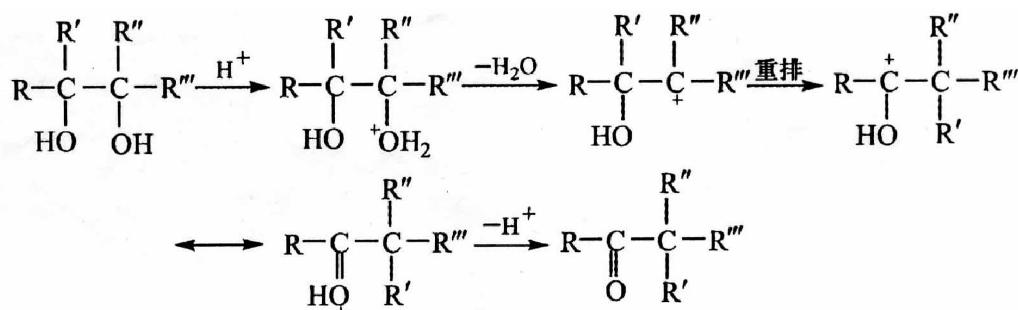
邻二醇在酸催化作用下可以重排成酮或醛,也是经历了碳正离子的过程。典型的例子是 2,3-二甲基-2,3-丁二醇在酸催化作用下重排成甲基叔丁基酮。2,3-二甲基-2,3-丁二醇又称片

呐醇，因此这一类重排称为**片呐醇重排**(即 **Pinacol 重排**)。



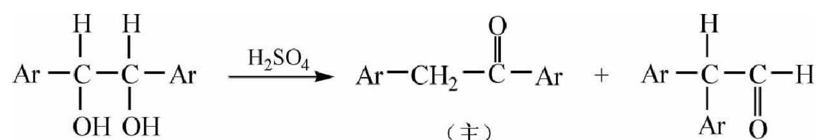
能发生 Pinacol 重排的 α-二醇通常可以是双叔醇、叔仲醇、双仲醇。

片呐醇重排是简单的亲核 1,2-重排，反应机理如下



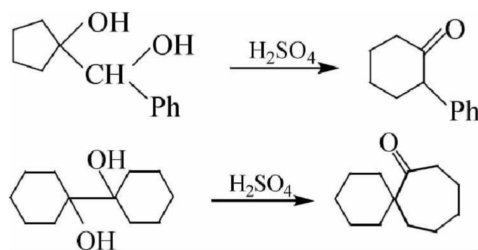
重排产生的不是一般的碳正离子，而是醛酮的共轭酸，后者比前者稳定，所以本重排的动力要比产生一般碳正离子的 Wagner-Meerwein 重排大。

Pinacol 重排的主要产物多为不对称酮，双仲醇重排得到醛酮混合物，例如



该反应用硫酸催化时主要得到的是酮，有些酮就是通过仲邻二醇来制备的。

合成时常以对称的邻二醇做反应物，因为不对称的邻二醇产物常常较复杂，又难以分离，但特殊结构的不对称邻二醇的片呐醇重排在合成上也有应用，可以合成不同类型的酮。例如邻二醇上一个羟基直接和脂环相连，通过重排，往往可以得到扩环的脂肪酮。

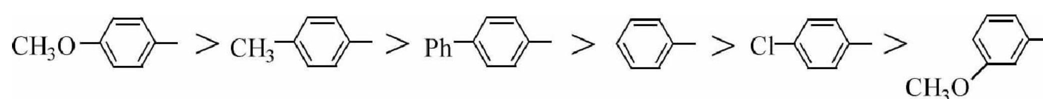


不对称 α-二醇的 Pinacol 重排趋势主要取决于醇的结构，试剂的性质和反应条件也有一定的影响。这里必须注意下面几个问题：

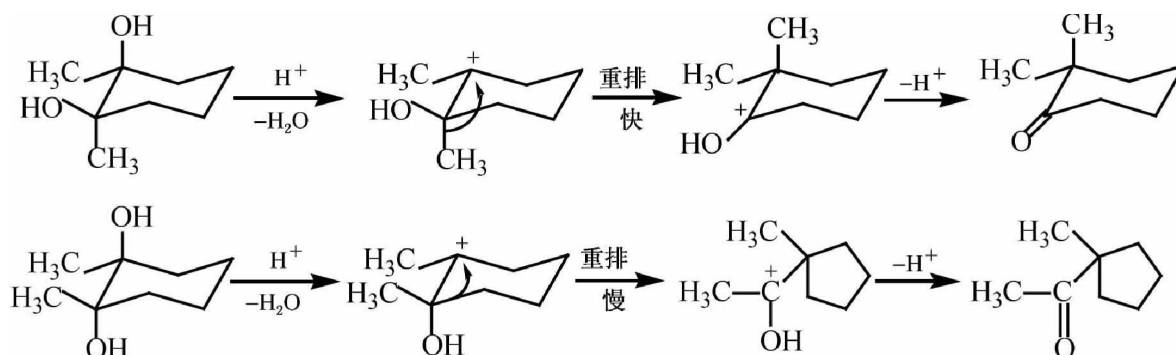
1)在不对称的 α-二醇中，两个羟基中的哪一个被质子化后离去，取决于形成的碳正离子的稳定性。一般形成比较稳定的碳正离子的碳上的羟基被质子化。

2)当形成的碳正离子相邻碳上两个基团不同时，哪一个基团发生迁移，取决于迁移基团的亲核能力和可极化性，但经常得到的是两种重排产物，因此最好相邻碳上两个基团是相同的。

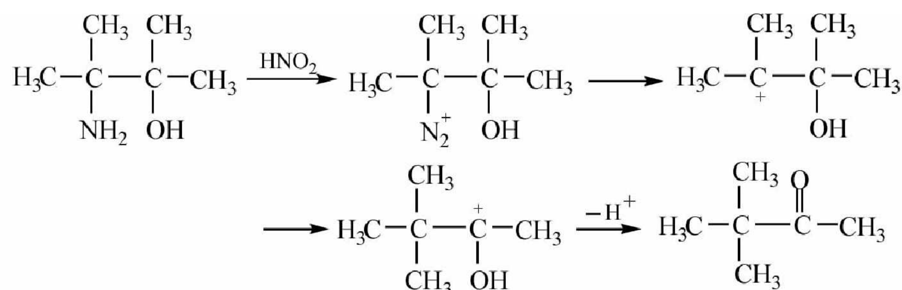
一般情况下的迁移趋势是：Ph>R—>H—。但也有例外，甚至 H 的迁移可能优先于 Ph—。



3)对于环状 α-二醇,迁移基团与离去基团处于反式位置,重排反应速度快。如顺-1,2-二甲基-1,2-环己二醇在稀硫酸作用下能迅速重排,甲基迁移得到环己酮;而反-1,2-二甲基-1,2-环己二醇在相同条件下,由于迁移基团与离去基团处于顺式位置,反应很慢,而且迁移的不是甲基而是缩环。



从重排反应的机理看,片呐醇重排中生成了羟基 β-碳上带正电荷的物种,因此其他类型的反应物在反应中若能生成相同中间体,也可以进行类似的重排,如 β-氨基醇在亚硝酸作用下发生的重排。

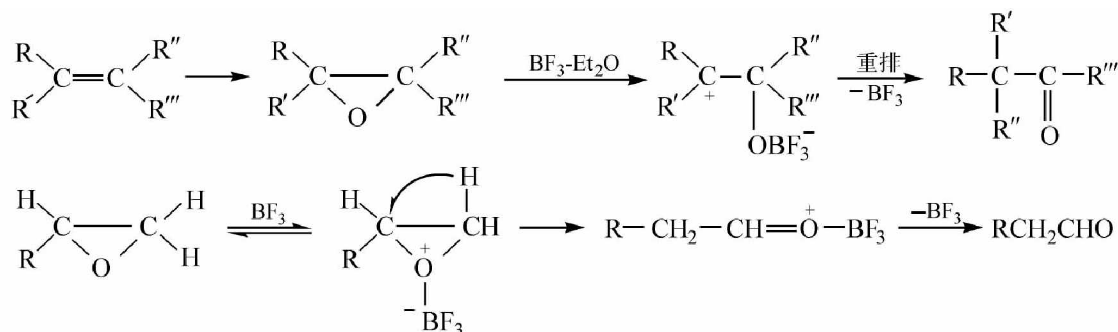


β-卤代醇也能进行类似的重排,例如

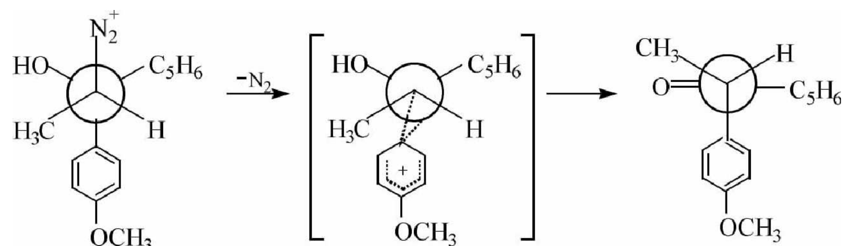


这类重排称为**半 Pinacol 重排**。

环氧化合物用酸性试剂,如 BF_3-Et_2O、$MgBr_2$-Et_2O 等处理,也能重排成酮或醛。

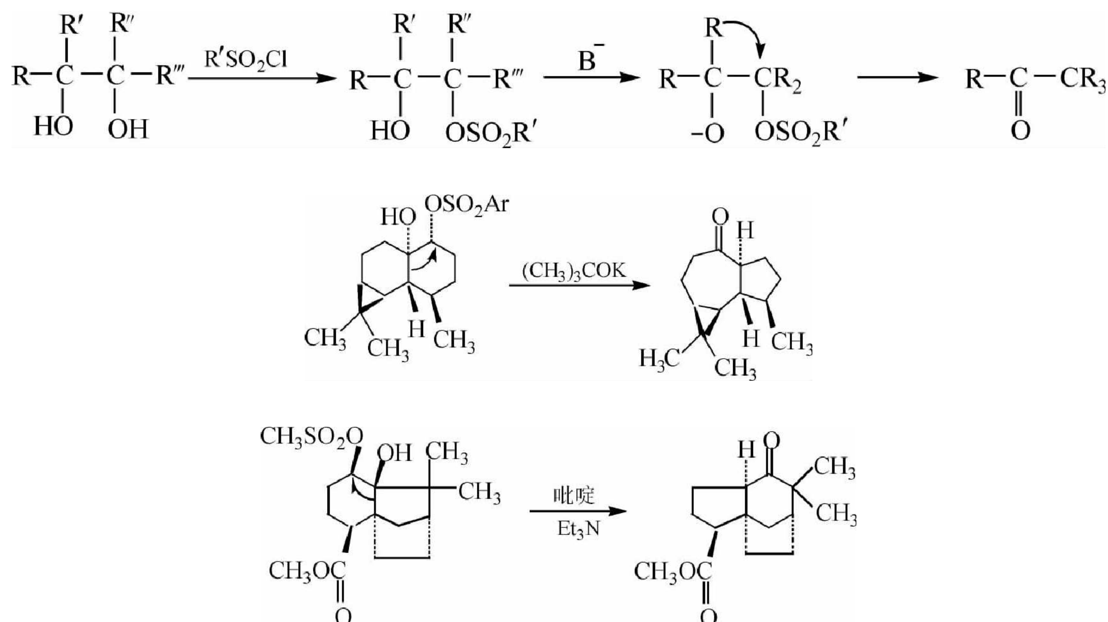


Pinacol重排的立体化学特征是：迁移基团是从离去基团的背后进攻到迁移终点，形成碳正离子的桥式中间体状态，而后完成重排反应的。



重排过程为分子内同面迁移，手性迁移基团的构型不变，而被进攻中心的构型反转。

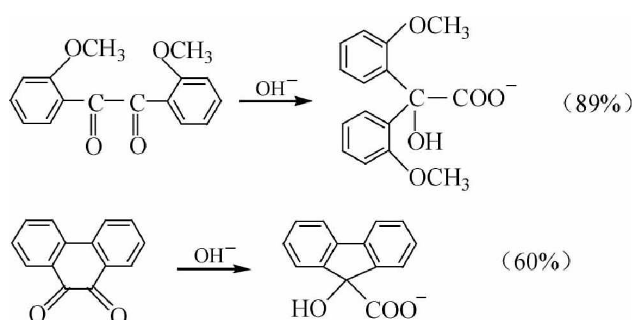
片呐醇重排的另一途径是先将邻二醇转化成单磺酸酯，然后在碱催化下重排。当分子中的两个羟基一个为仲羟基，另一个为叔羟基时，仲羟基先生成磺酸酯，迁移的是叔碳上所连的基团；而在酸性条件下二元醇重排时是叔羟基先质子化而离去，迁移的是仲碳上所连的基团。因此二元醇酸催化重排得到的产物和先形成磺酸酯后碱催化重排得到的产物不同。邻二醇单磺酸酯碱催化下的重排在脂环化学特别是萜烯化学中应用较多，例如



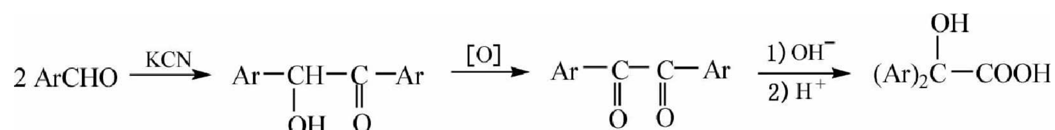
重排过程中扩环的同时进行缩环。

13.1.3 二苯基乙二酮重排(Benzil重排)

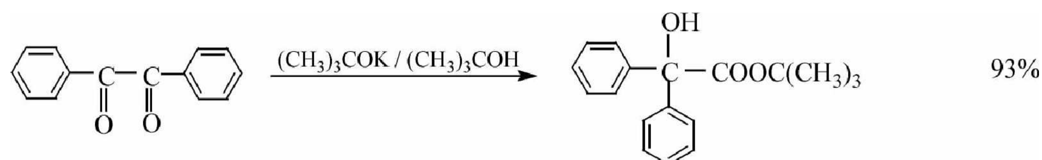
α-二酮经强碱处理会发生重排，生成α-羟基乙酸盐。**二苯基乙二酮重排，亦称Benzil重排。**



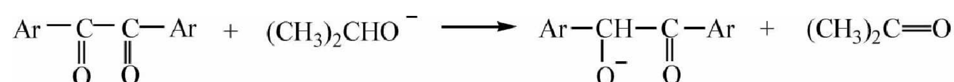
本重排是制备二芳基乙醇酸的常用方法，产率一般较高。α-芳二酮主要是由α-羟基酮氧化而得，而α-羟基酮是由芳醛通过**二苯乙醇酮缩合(Benzoin 缩合)**来制备的。



反应中若以烷氧负离子取代 OH^-，产物将不是羧酸盐而是酯。例如二苯基乙二酮在苯中用 $(CH_3)_3COK$ / $(CH_3)_3COH$ 处理得到 93%二苯基乙醇酸叔丁酯。

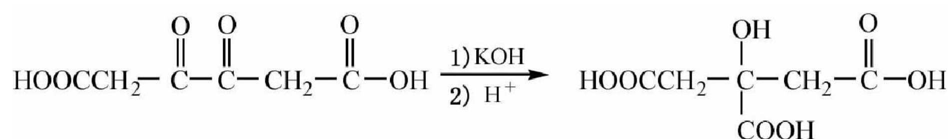


所用 RO^- 不能有 α-H 存在，若有 α-H，则 RO^- 将与二芳基乙酮发生氧化还原反应，致使本重排不能进行，如

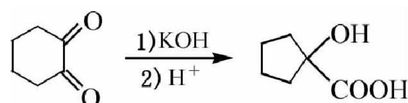


ArO^- 虽无 α-H，但碱性不强，也不能使 α-芳二酮重排。

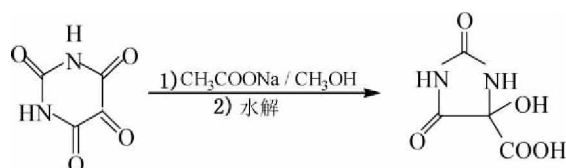
能发生 Benzil 重排反应的化合物不只局限于芳香族 α-二酮，脂肪族、脂环族以及杂环族的 α-二酮也能发生类似的反应。例如 β,β'-己二酮二酸与碱作用生成柠檬酸。



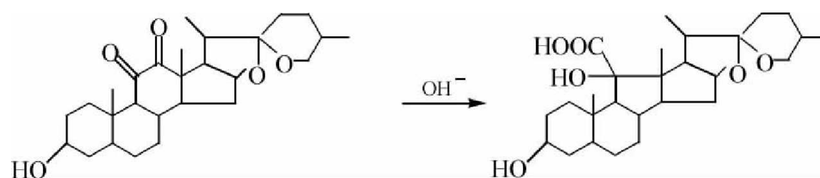
1,2-环己二酮重排成 1-羟基-1-环戊烷甲酸。



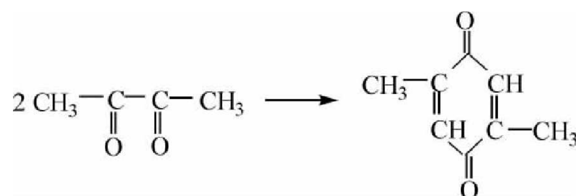
四氧嘧啶是杂环族 α-二酮发生此重排的一个例子。



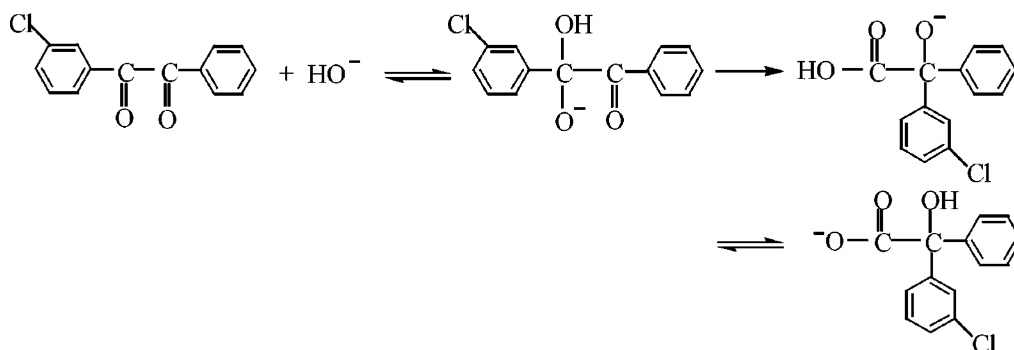
脂环族的α-二酮重排后常发生环的缩小，甾体化学就是利用此重排使结构中某些环缩小，例如



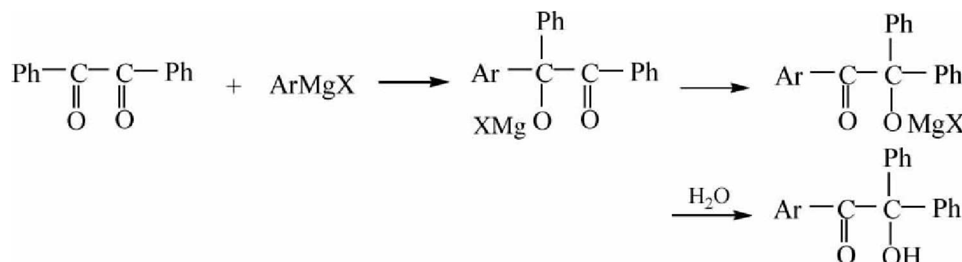
具有α-H 的α-二酮在碱催化下，通常缩合反应比重排反应更容易发生，例如 2，3-丁二酮经强碱处理，只发生缩合而不发生重排。



不对称芳二酮发生 Benzil 重排时，哪一个芳基迁移显然与芳环上取代基 Z 的性质有关，如果 Z 是供电子基，则能提高芳环的亲核能力，按理对于亲核重排来说，该芳环易迁移；但事实并非如此，因为反应的第一步是碱先进攻羰基碳，所以当 Z 是吸电子基时，该芳环所连羰基碳带的正电荷相对较多，易被碱进攻，同时生成的中间体也相对稳定。例如 Z 为间氯时，迁移率可达 81%。

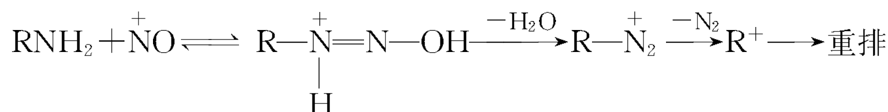


α-芳二酮和格氏试剂（ArMgX）加成时发生的重排与 Benzil 重排很类似，例如

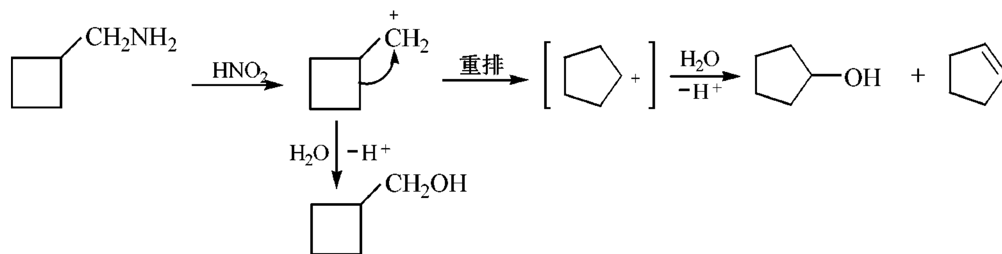


13.1.4 Demyanov 重排

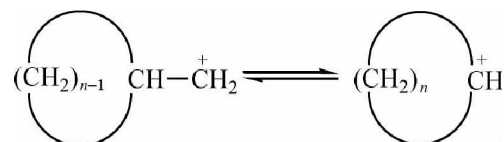
脂肪族或脂环族伯胺与亚硝酸作用发生的脱氮重排，称为 **Demyanov 重排**。



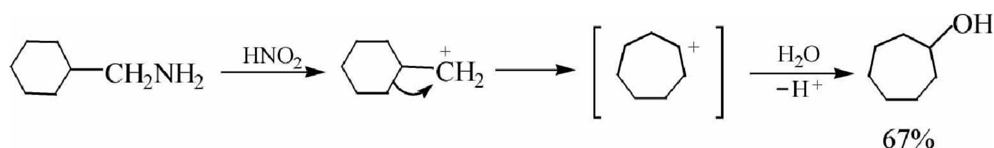
脂环化合物的伯胺与 HNO_2 作用重氮化后能引起环的扩大或缩小，例如



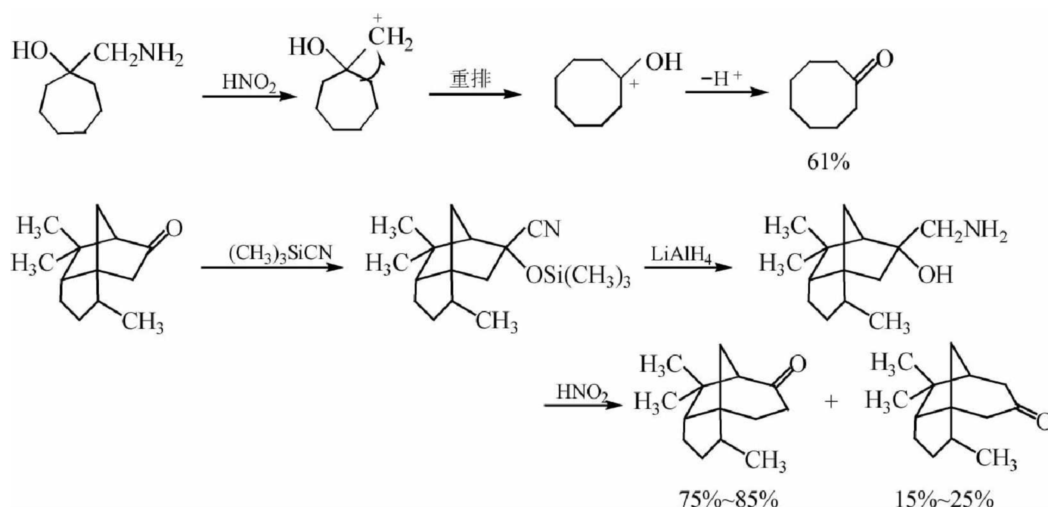
脂环化合物环上碳原子带正电荷时，通过亲核 1,2-重排环会收缩；相反，如果碳正离子位于环的 α 位，通过亲核 1,2-重排，环会扩大。降低环的张力是重排的动力之一，因此小环的扩环反应产率通常都较高，而五元环却难以通过亲核 1,2-重排收缩成四元环，这是由于环张力增加的缘故。而在三元环和四元环之间的转化中，环张力不是主要因素。



环系统生成正离子的一个重要途径是通过伯胺重氮化。脂环化合物的伯胺与 HNO_2 作用重氮化脱氮后引起环的扩大或缩小称为 Demyanov 重排。例如：在 Demyanov 重排的产物中，既有正常产物，又有重排产物，重排生成的正离子既可与亲核试剂反应，也可通过消除生成烯烃，产物是混合物；因而 Demyanov 重排在有机合成上的应用受到限制。当伯碳正离子重排成仲碳正离子时，主产物能达到一定产率，此时重排有实用意义，例如

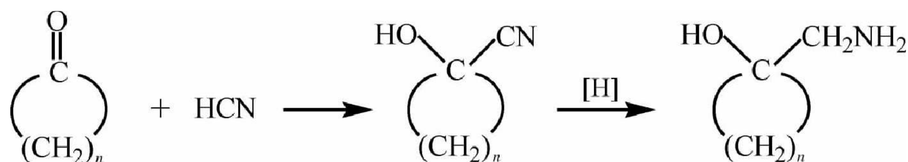


脂环族的 β-氨基醇经重氮化失氮也引起扩环，生成环酮，这与前面介绍的半片呐醇重排极其相似，例如



合成脂环族 β-氨基醇(或称 β-羟基环烷基甲胺)的方法，除了酮和 $(CH_3)_3SiCN$ 加成再

还原外，还可以通过酮和 HCN 加成再还原制得。



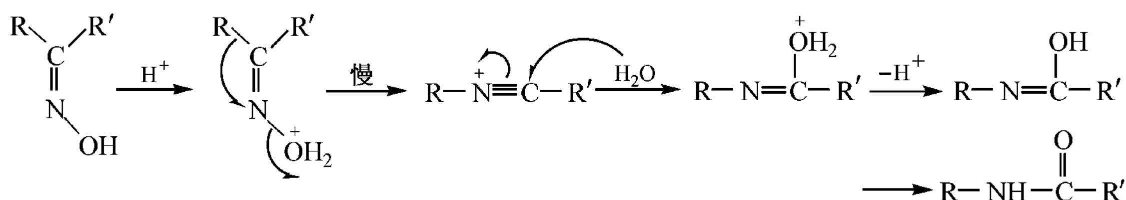
13.1.5 Beckmann 重排

基团 Z 带着一对电子从碳原子迁移到氮原子上去的反应，称为 **C→N 迁移重排**。

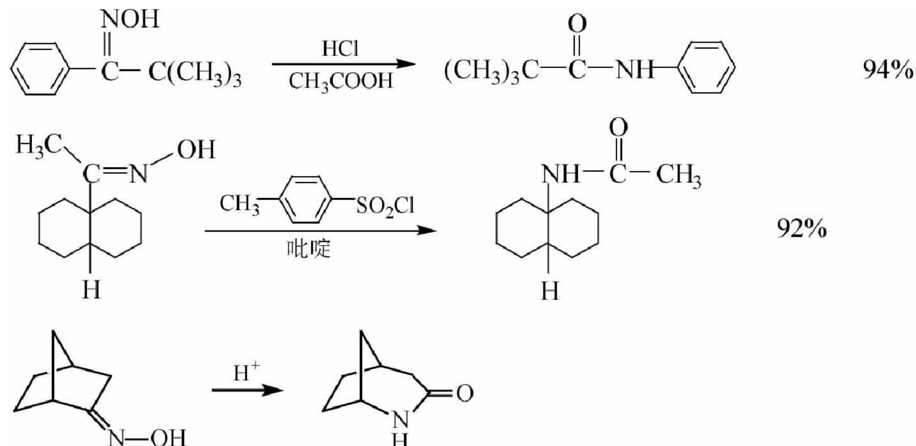
酮肟在酸催化剂的作用下，发生分子内重排得到取代酰胺的反应称为 **Beckmann 重排**反应。

常用的酸催化剂有：浓 H_2SO_4、PCl_5-醚溶液、HCl-醋酸-醋酸酐混合液、P_2O_5、SO_3、$(CF_3CO)_2O$、多磷酸、多组分氧化物、分子筛等。

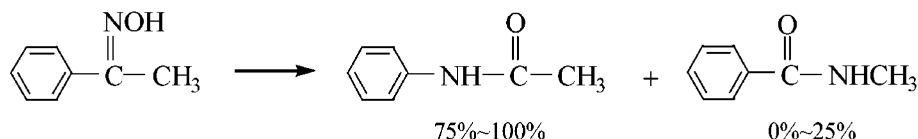
Beckmann 重排反应历程为：



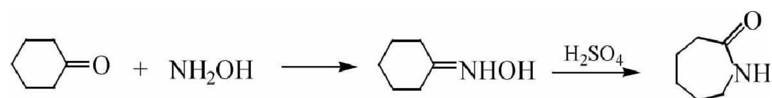
Beckmann 重排一般为反式重排，即处于羟基反式(位)的基团迁移到 N 上。



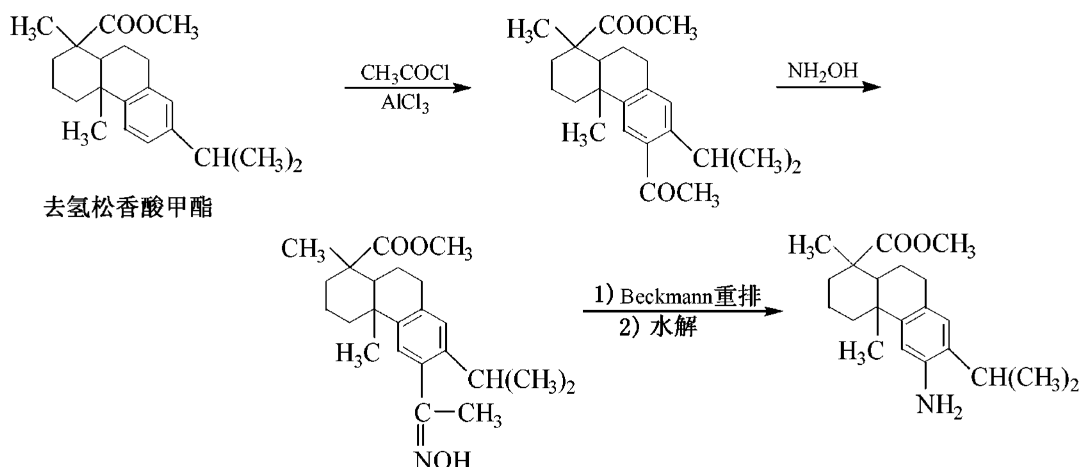
本反应适用范围很广，R 和 R′可以是烷基，也可以是芳基。在脂芳酮肟的重排中，由于芳基优先迁移，所以产物主要是芳胺的酰化物，例如



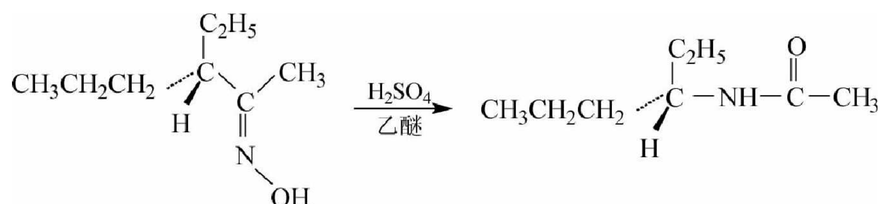
Beckmann 重排在合成上也有应用价值。例如工业上制备 ε-己内酰胺的方法，就是以环己酮为原料，在酸催化下经 Beckmann 重排得到。ε-己内酰胺是制备尼龙-6 的单体。



某些难以用其他方法合成的芳胺也可以通过 Beckmann 重排来制备。例如要在去氢松香酸甲酯的 6-位上引入氨基，按理通过芳环硝化、还原的方法引入氨基最为方便，实际上难以实现，因为即使在温和条件下硝化得到的也是二硝基物。若先经傅-克酰基化反应生成酮，使成酮肟，再经 Beckmann 重排，可以得到满意的结果。



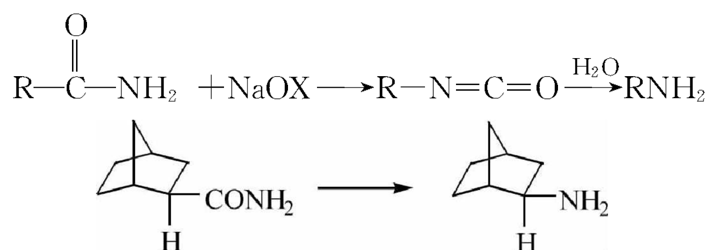
若迁移基团具有手性，则在重排过程中构型保持不变。



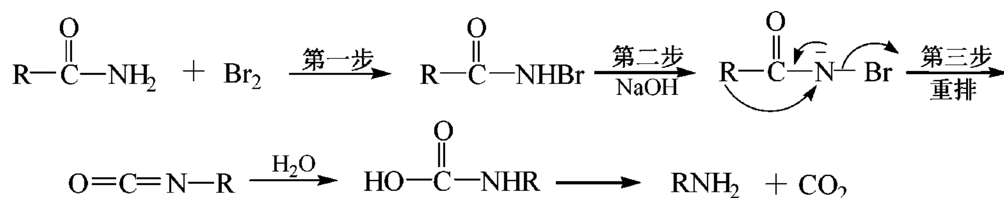
13.1.6 Hofmann 重排

氮上无取代基的酰胺经溴（或氯）及碱处理，脱羰生成伯胺的反应称为 **Hofmann 重排**，由于产物比反应物少一个碳原子，故这类反应又称 Hofmann 降级反应。可用下列通式表示

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2 + NaOX \longrightarrow R-N=C=O \xrightarrow{H_2O} RNH_2$$



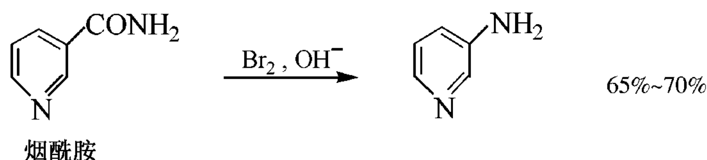
其反应机理如下



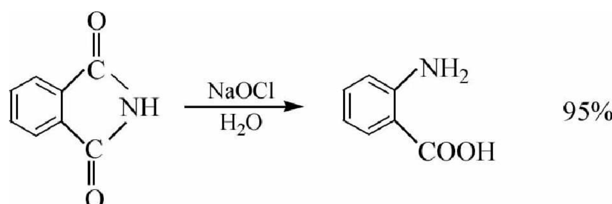
其中第一步的中间体 *N*-溴代酰胺和第三步的中间体异氰酸酯，已从反应介质中分离出来。因此关键的步骤是从 *N*-溴代酰胺重排成异氰酸酯的过程。*N*-溴代酰胺中由于氮上连有 RCO—及 Br—两个吸电子基，N 上氢的酸性增加，遇碱失去质子，生成溴代酰胺负离子，然后

重排成 R—N=C=O;而溴代 *N*-烷基酰胺(RCONR′Br)由于 N 上没有 H,不可能失去质子,所以不会发生重排。

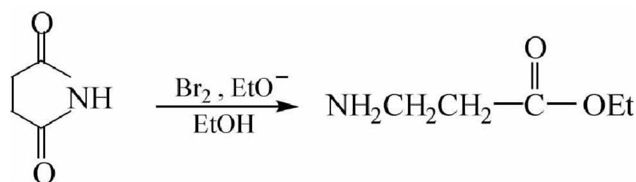
Hofmann 重排是制备伯胺的一种重要方法,使用范围很广,反应物可以是脂肪族、脂环族及芳香族的酰胺,也可以是杂环酰胺。其中以低级脂肪酰胺制备胺的产率最高。从烟酰胺合成 β-氨基吡啶是 Hofmann 重排成功地用于有机合成的一个例子。



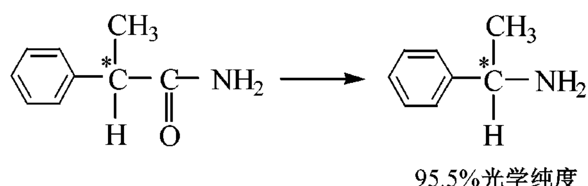
烟酰胺可从自然界中获取。如果从吡啶直接硝化,β-硝基物的产率很低,再还原只能得到很少量的 β-氨基吡啶。以邻苯二甲酰亚胺为原料,通过 Hofmann 重排是合成邻氨基苯甲酸的优良方法。



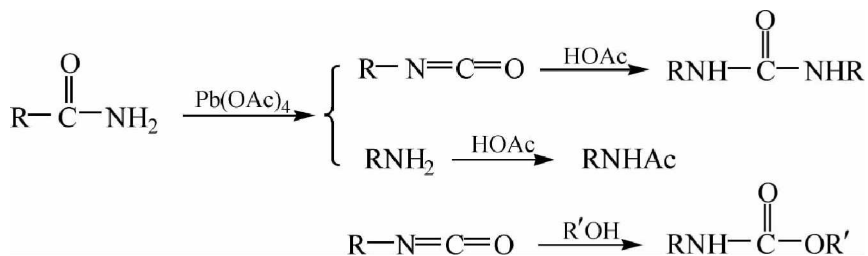
类似的例子是由丁二酰亚胺制备 β-氨基丙酸乙酯。



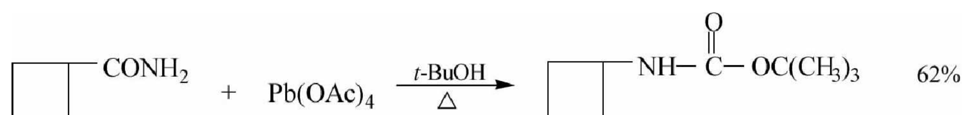
光学活性的酰胺,经 Hofmann 重排后产物构型保留,例如



酰胺与四醋酸铅的反应与 Hofmann 重排相似,也生成异氰酸酯及胺,然后分别和四醋酸铅中放出的醋酸反应,得到脲素和乙酰胺。如果反应介质中有醇存在,将有氨基甲酸酯生成,产率约为 30%~76%。

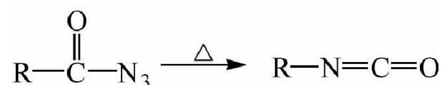


例如

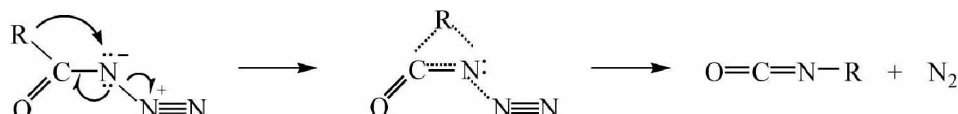


13.1.7 Curtius 重排

酰基叠氮化物热分解生成异氰酸酯的反应称为 **Curtius 重排**。

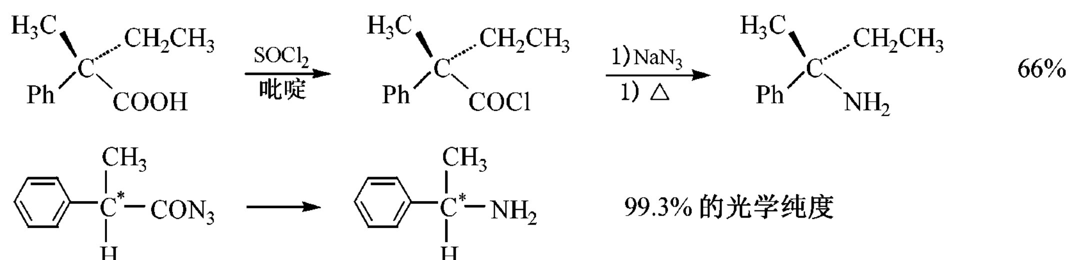


Curtius 重排的机理与 Hofmann 重排很相似。



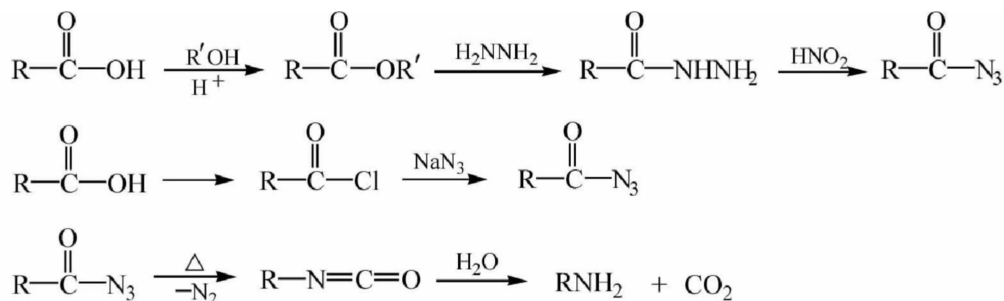
由于没有发现氮烯中间体的存在，一般认为失去氮分子和基团迁移是协同进行的。

迁移是一个分子内过程，迁移基团构型不变，例如

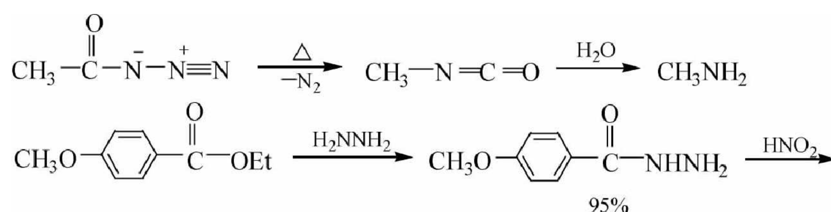


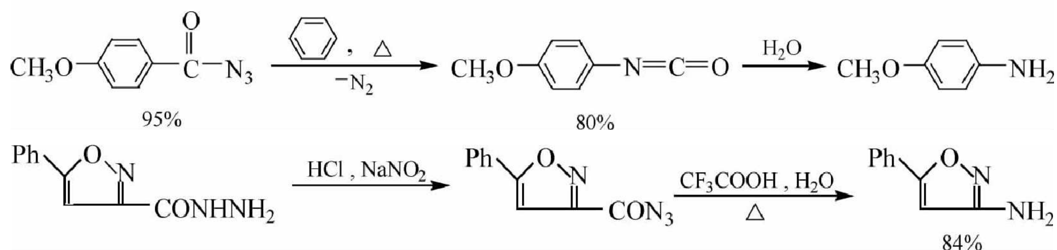
合成酰胺叠氮有两条路线，一条是酯和肼作用，然后重氮化；另一条是酰氯和 NaN_3 反应。采用哪条路线根据反应物的结构而定。由于分子量较大的酯与肼反应缓慢，因此合成分子量较大的胺以第二条路线为宜。

酸经过酰基叠氮转化成伯胺的全过程称为 Curtius 反应。

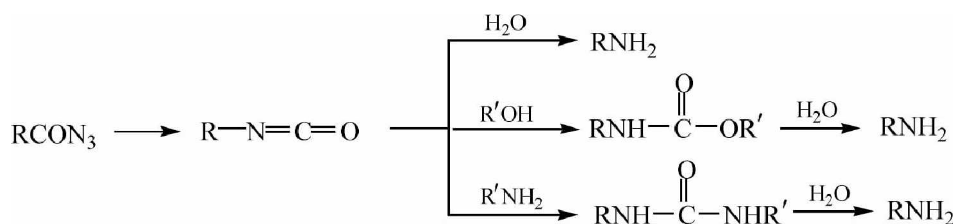


Curtius 反应几乎适用于所有类型的酸，包括脂肪族、脂环族、芳香族、杂环以及不饱和酸，例如

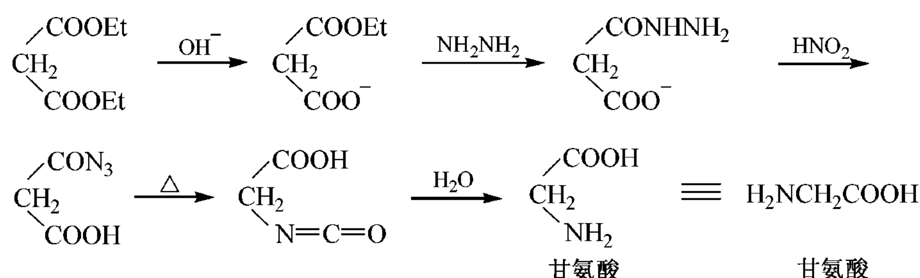




反应若在非质子溶剂，如苯及 $CHCl_3$ 中进行，产物是异氰酸酯，若在水、醇或胺中进行，产物是胺、氨基甲酸酯或取代脲。异氰酸酯、氨基甲酸酯或取代脲水解均得到胺。



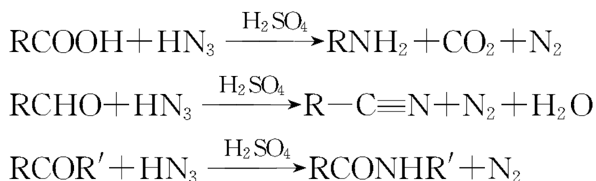
Curtius 反应也可用来合成 α -氨基酸，例如



Hofmann 重排和 Curtius 重排都是酸制胺的方法，各有自己的适用范围。如果羧酸酯易得，由于酰肼容易从酯和肼来合成，则采用 Curtius 重排比 Hofmann 重排更方便。如果反应物是羧酸，通过 Hofmann 重排来制备胺更为恰当，因为 Hofmann 重排中多步反应可以集中在一个操作中进行。如果分子中出现其他官能团，两种重排哪一种更适用，将视具体情况而定。如不饱和酸及含活性氢取代基的芳酸以及酰化的氨基酸，以 Curtius 重排为宜，未酰化的氨基酸和酮酸以 Hofmann 重排为佳。

13.1.8 Schmidt 重排

酸、醛和酮在酸催化下与叠氮酸作用，分别生成胺、腈和酰胺的反应，称为 **Schmidt 重排反应**。

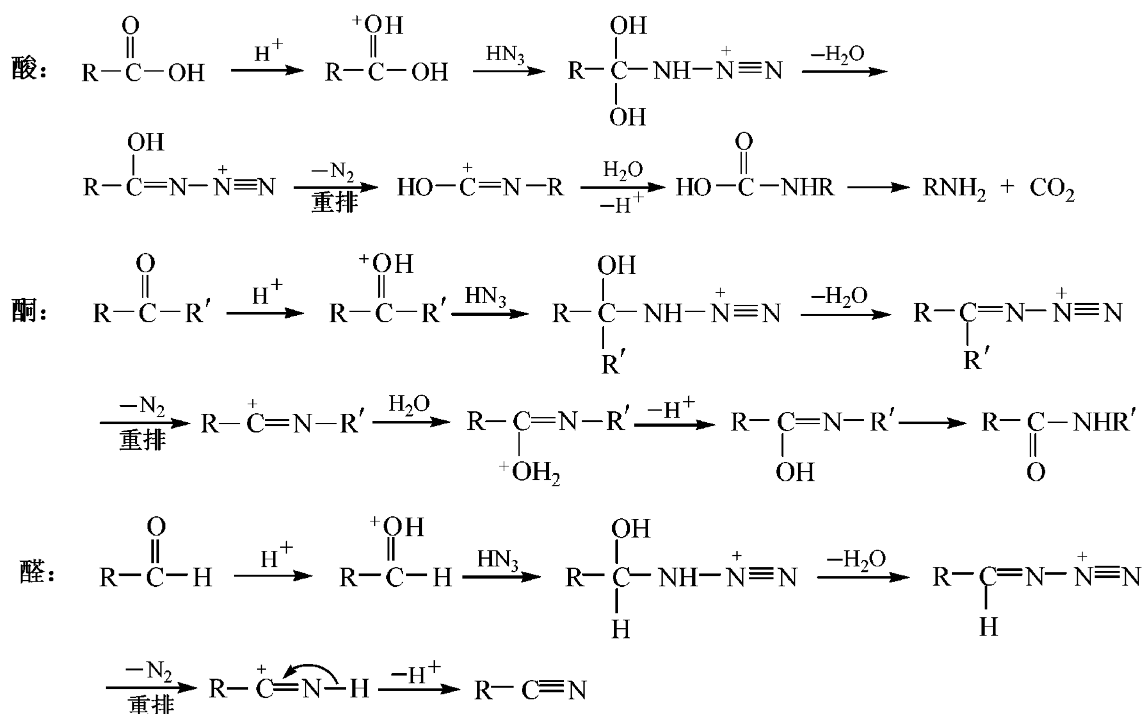


$$RCOOH + HN_3 \xrightarrow{H_2SO_4} RNH_2 + CO_2 + N_2$$

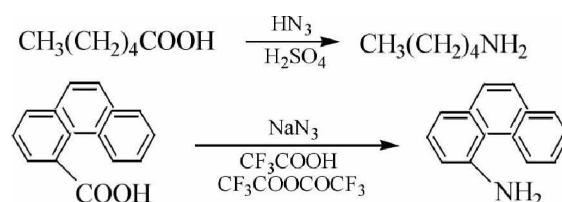
$$RCHO + HN_3 \xrightarrow{H_2SO_4} R-C\equiv N + N_2 + H_2O$$

$$RCOR' + HN_3 \xrightarrow{H_2SO_4} RCONHR' + N_2$$

酸、酮和醛的重排机理如下：

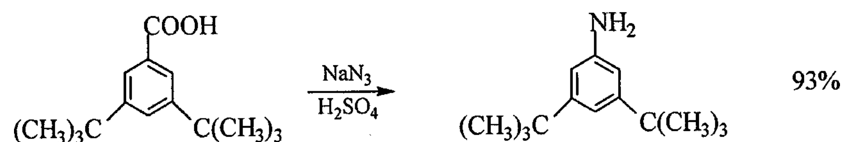


三种反应物开始都是羰基的质子化，然后与 HN_3 加成再脱水。三类反应物中以羧酸居多，如果羧酸价廉易得，则利用 Schmidt 重排反应合成胺是一个较好的方法。例如



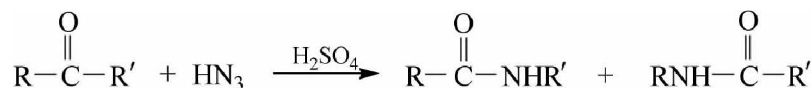
Schmidt 反应和 Hofmann 重排、Curtius 反应都是由羧酸制备胺的方法，与后两者相比，Schmidt 反应的优点是只需要一步操作即可完成反应，缺点是反应条件较为强烈。

利用 Schmidt 反应制备的脂肪族胺，特别是长碳链的脂肪族胺，一般产率都较高，由长碳链的二酸合成二胺，除少数例外，产率都在 50%～70%之间。芳胺的产率差异较大，以立体障碍大的酸产率为高，例如

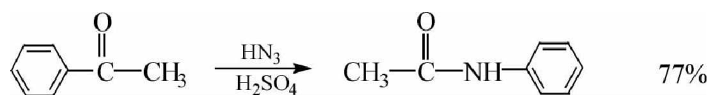


浓硫酸是常用的催化剂，但对酸敏性及易磺化的反应物不宜应用，可改用 4%～10% HN_3 的氯仿或苯溶液（NaN_3 和浓 H_2SO_4 在氯仿或苯溶液反应而得）。此外，也可采用 Lewis 酸作催化剂，或用等体积的三氟乙酸和三氟乙酸酐混合物代替硫酸。

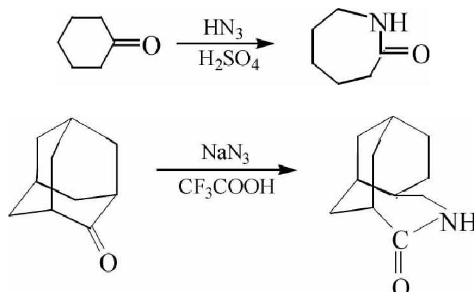
酮与 HN_3 反应的结果是在 R 和 C═O 之间插入 NH。无论是烷酮、芳酮还是环酮，都能和 HN_3 反应。不对称酮由于两个烃基都可能迁移至 N 上，结果生成酰胺的混合物。



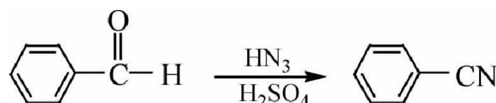
而在烷基芳酮的反应中，一般是芳基优先迁移，例如



环酮与 HN_3 反应的产物是内酰胺，例如

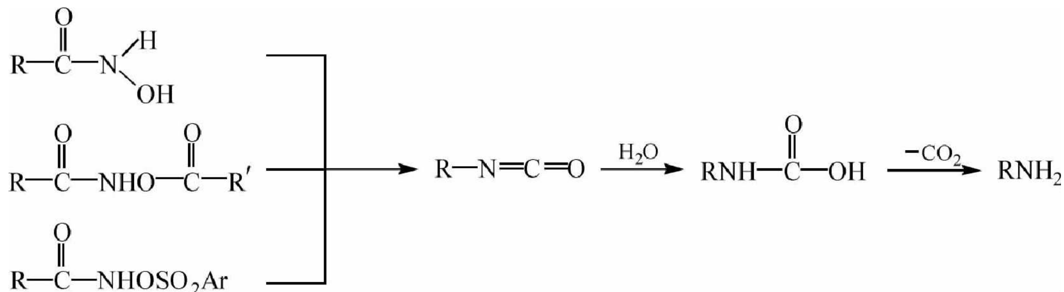


醛与 HN_3 反应生成腈，例如

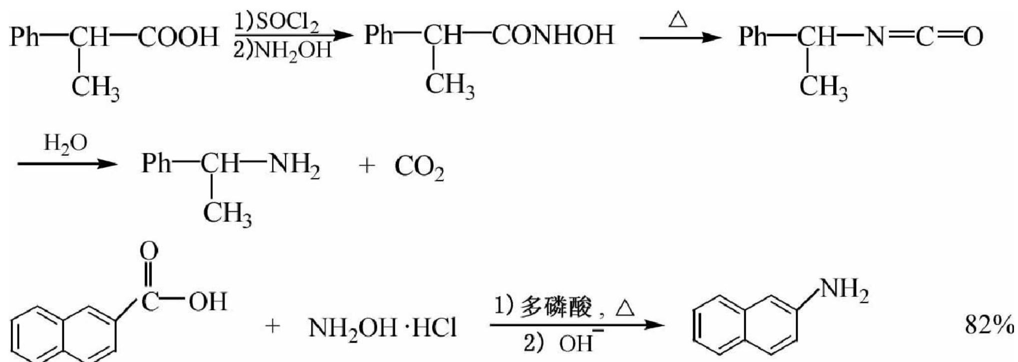


13.1.9 Lossen 重排

异羟肟酸及它的 *O*-酰基衍生物，经过类似于 Hofmann 重排的重排反应，生成比原来异羟肟酸少一个碳原子的胺，这一反应称 **Lossen 重排**。

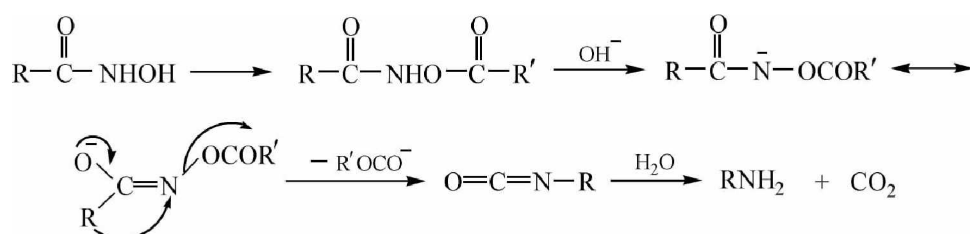


例如

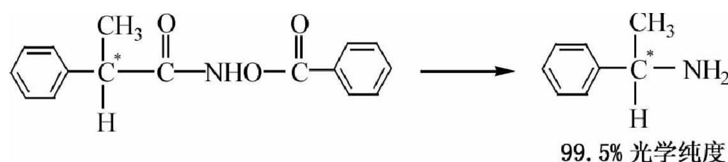


Lossen 重排反应是将异羟肟酸或它的酰基衍生物在惰性溶剂中加热，或是在 $SOCl_2$、醋酸酐或 P_2O_5 等作用下进行。将异羟肟酸的酰基物用碱处理，反应也能发生。

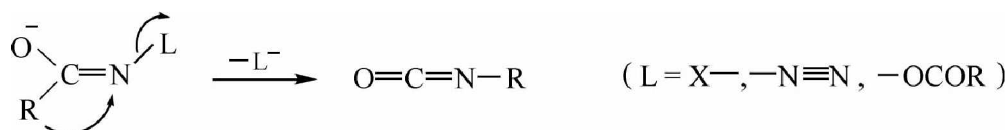
反应机理与 Hofmann 重排极其相似，以异羟肟酸酯为例



和 Hofmann 重排一样，Lossen 重排也是分子内过程，所以迁移基团的构型保持不变，例如

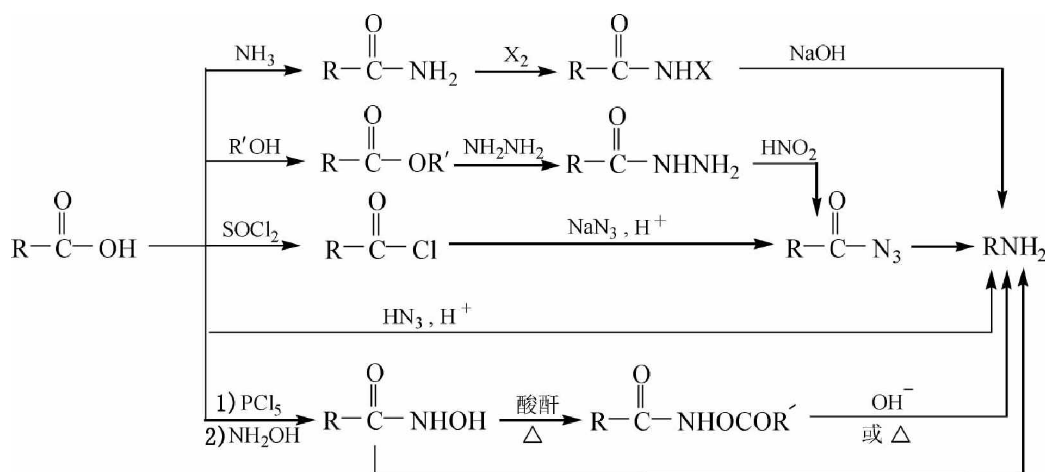


Hofmann 重排、Curtius 反应、Schmidt 反应和 Lossen 重排是密切相关的一组反应，彼此有许多共同点，反应机理可用一个通式来表示



式中，R 可以是烷基也可以是芳基。这一组反应的差异在于离去基 L 的不同，但都是分子内过程，所以迁移基的构型在重排过程中保持不变，迁移基本身在重排过程中也不会重排，如容易发生重排的新戊基迁移至氮上时仍旧是新戊基。

在应用上，这四种重排也有相同之处，都是以羧酸为原料制备胺的方法。

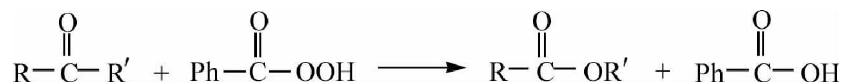


它们各有特点，Schmidt 反应操作实际上只需要一步，常用的催化剂是硫酸，对硫酸敏感的羧酸，不宜应用 Schmidt 反应。Curtius 反应的优点是反应条件温和，不方便之处是先要将羧酸转化成酰基叠氮。由于异羟肟酸不易获得，所以在这四个反应中 Lossen 重排用得最少。Hofmann 重排用来合成难以直接通过亲核取代来制取的芳胺，如果反应物中不含有对卤素及碱敏感的基团，一般常用这一方法合成胺。

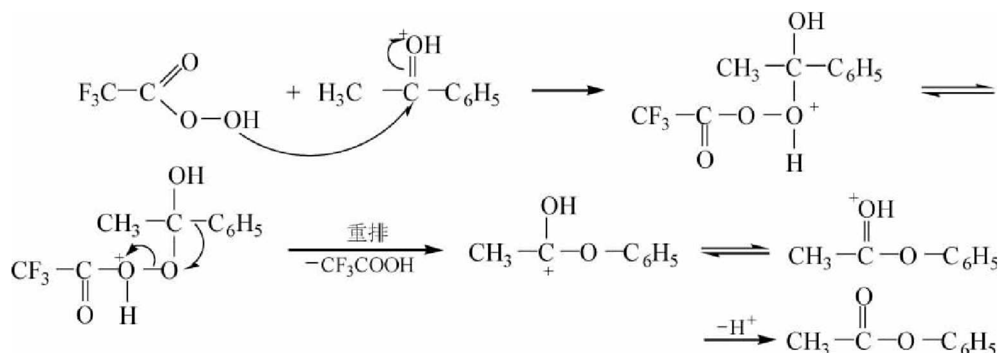
13.1.10 Baeyer -Villiger 重排

基团 Z 带着一对电子从碳原子迁移到氧原子上去的反应，称为 **C→O 迁移重排**。

酮在过氧酸作用下，氧原子插入到羰基和迁移基团之间而生成酯的反应，称为 **Baeyer-Villiger 反应**，也叫 Baeyer-Villiger 氧化反应，在反应过程中包含了一个基团从碳原子向氧原子的迁移，所以又称为 Baeyer-Villiger 重排。



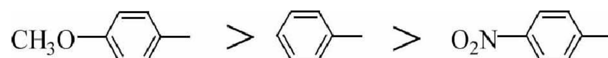
以苯乙酮为例将反应机理描述如下



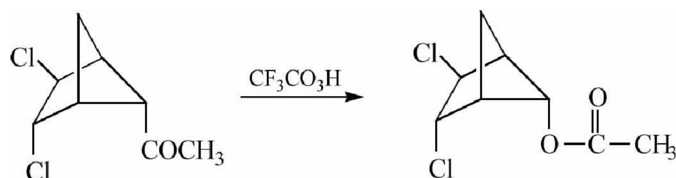
在 Baeyer-Villiger 重排反应中，若迁移基团为手性基团，重排后构型保持不变。

在不对称酮的重排中，一般说来，亲核性强的基团将优先迁移。重排基团迁移能力的次序为：叔烷基> 仲烷基> 苄基、苯基> 伯烷基> 环丙基> 甲基。

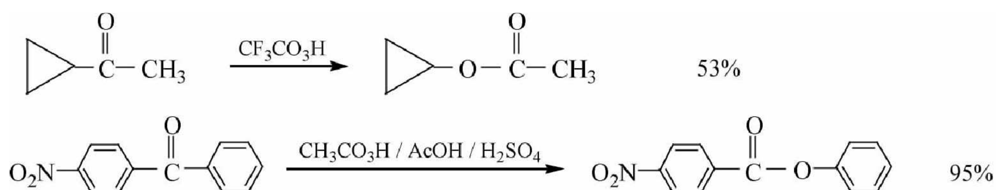
当苯环上引入供电子基时将增强迁移能力；反之，则削弱迁移能力，如



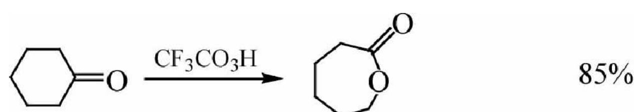
由于甲基的迁移能力小，此反应是从甲基酮制备乙酸酯及其水解产物酚或醇的一条途径，例如

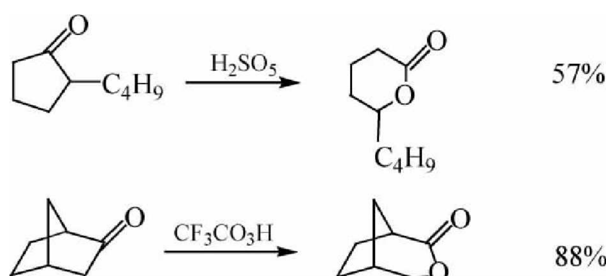


过氧乙酸、过苯甲酸、三氟过氧乙酸、H_2O_2和 BF_3、过顺丁烯二酸、间氯过苯甲酸以及过磷酸等都可作为氧化剂，其中以三氟过氧乙酸用得最多，这一试剂不但作用强，而且产品容易纯化，例如



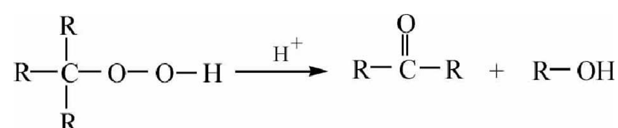
环酮重排的结果是扩环生成内酯，例如



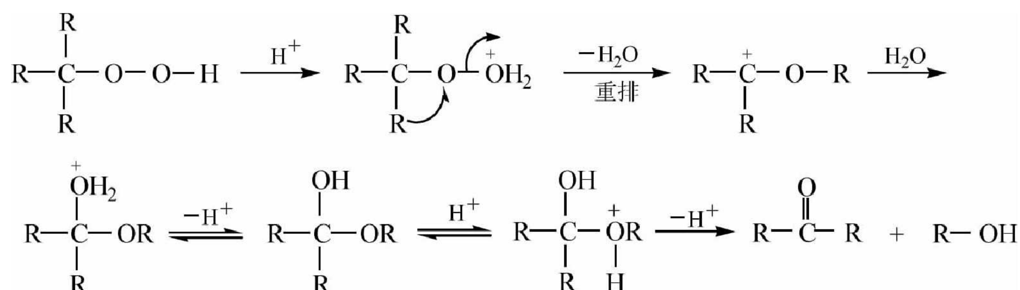


13.1.11 氢过氧化物重排

氢过氧化物在质子酸或 Lewis 酸催化下，O-O 键发生断裂，同时烃基从碳原子迁移到氧原子上，该过程称为**氢过氧化物重排**。



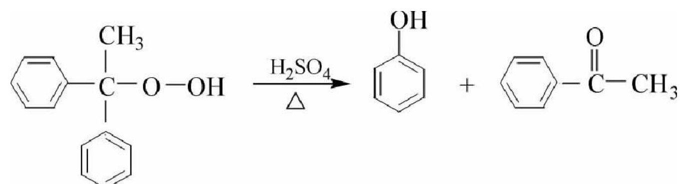
重排机理如下



先是氢过氧化物质子化，然后脱水和重排，重排产生的碳正离子与水形成质子化的半缩醛，脱去质子后，半缩醛在酸性条件下分解成羰基化合物和羟基化合物。

工业上采用异丙苯法生产苯酚的过程中就包含有氢过氧化物重排(参见 4.3.3)。

类似的例子还有



氢过氧化物可以通过空气氧化芳环(或碳碳双键)的 α-H 来制备；用醇与 H_2O_2 作用也可得到氢过氧化物。有时氢过氧化物可以不经分离，将制备和重排结合在一个操作中进行。

硫酸是此重排的常用催化剂，也可用含有少量过氯酸的乙酸来催化。反应物分子中如果烷基和芳基同时存在，芳基优先迁移。烷基和氢的优先迁移次序是：

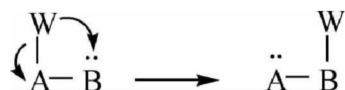


叔 R > 仲 R > $CH_3CH_2CH_2 \approx H > CH_3CH_2 > CH_3$

此重排在实验室中应用得并不多，主要是工业上用于苯酚的制备。生产苯酚的同时还可获得丙酮。

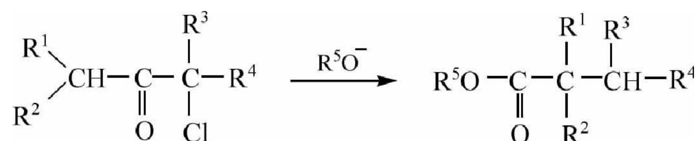
13.2 亲电重排

分子在亲核试剂(碱)的作用下,重排基团以正离子形式迁移到相邻的带负电荷的原子上的反应。

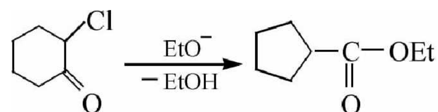


13.2.1 Favorskii 重排

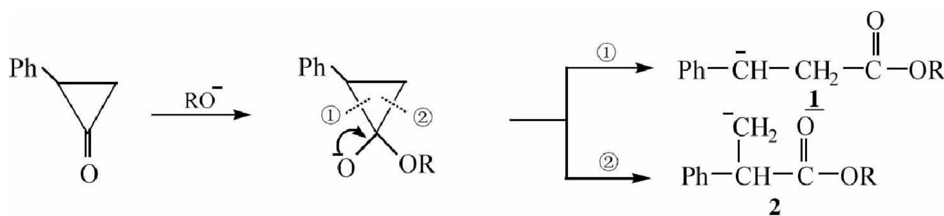
α-卤代酮(Cl 或 Br)在碱(如 NaOH-EtOH 溶液、EtONa、$NaNH_2$等)作用下脱去卤原子,重排为具有相同碳原子数的羧酸或羧酸酯(若用 NH_3则可得到酰胺),α-卤代脂环酮也可发生类似的重排,这种重排反应称为 **Favorskii 重排**(参见 7.6)。



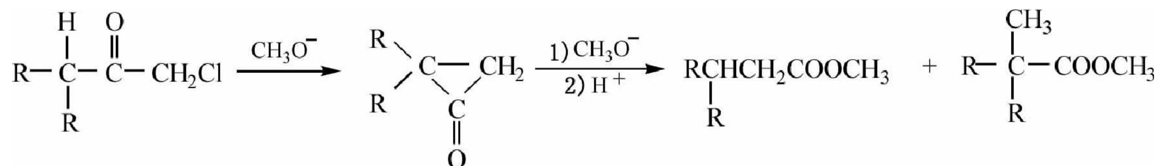
如 α-卤代环己酮在 EtONa 的催化作用下,生成环戊基甲酸乙酯



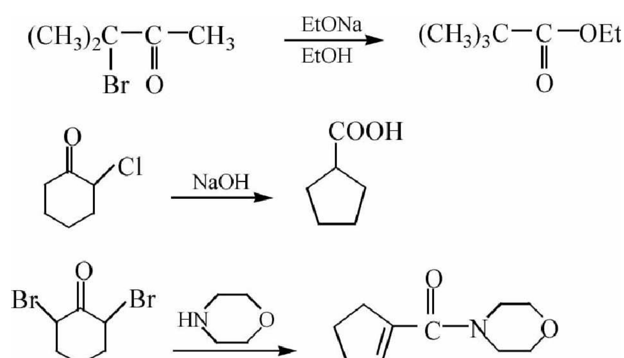
若生成的环丙酮中间体不对称,则环丙酮将如何开环主要取决于生成碳负离子的稳定性,如



在两种可能的中间产物中,由于苯环的影响,**1** 比 **2** 稳定,因此反应按第一种方式进行。如果两种开环产物的稳定性差异不大,则生成混合物。



反应中如果所用的碱是烷氧负离子,则产物是酯;如果用 OH^- 或 NH_3,产物是羧酸或酰胺,例如

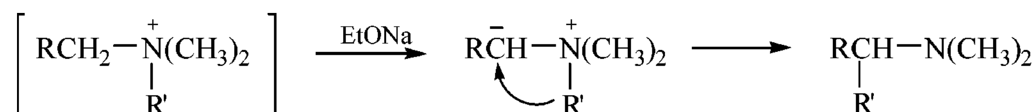


根据反应历程，很明显要进行 Favorskii 重排反应，羰基不含卤素的一侧必须至少有一个 α-氢原子。强碱试剂在重排反应中的作用首先在于夺取 α-氢原子而产生碳负离子。一般认为，夺取氢原子产生碳负离子和环丙酮中间体的生成是控制反应速率的步骤。环丙酮中间体的生成和卤素负离子的离去是同时进行的，相当于分子内 S_N2 取代反应，反应具有立体专一性。

13.2.2 Stevens 重排

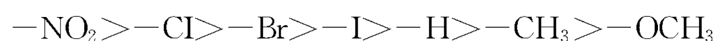
含 α-氢而且 α-碳上有吸电子基团的季铵盐（或叔锍盐），在强碱的作用下，季铵盐（或叔锍盐）上的取代基进行 1,2-迁移，重排到具有吸电子基的 α-碳原子上，形成叔胺（或硫醚）。该类反应称为 **Stevens 重排**。

常用的碱性试剂有：KOH、NaOH、RONa、$NaNH_2$、PhLi 等，可根据 α-氢的酸性大小选用。如果 α-氢酸性较大，则可选用不太强的碱，而且产率一般都较高。季铵盐的 Stevens 重排可用下面通式表示：



R=CH_3CO—, C_6H_5CO—，ROCO—， C_6H_5—, CH_2=CH—，**取代苯甲酰基等**

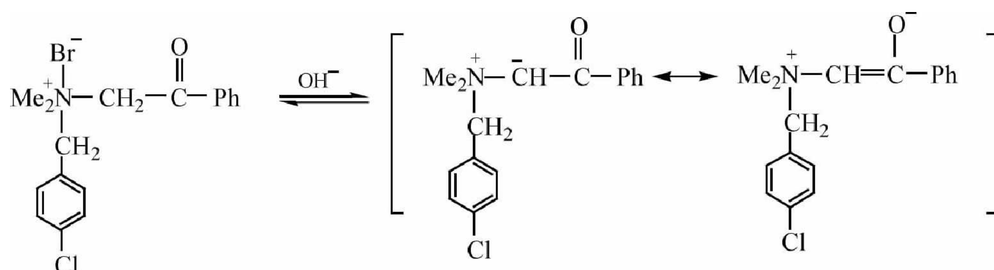
R¹=CH_2=$CHCH_2$—，$C_6H_5CH_2$—，$(C_6H_5)_2CH$—, 9－**芴基，取代苯甲基等**

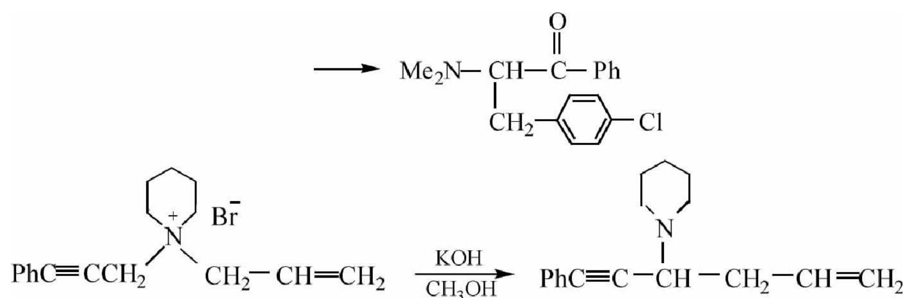
（**其中：9－芴基的结构为**  ）

反应可在醇或乙醚中进行，当 R′为苄基时，芳环上若有吸电子基团存在，则有利于反应的进行，其反应活性次序为

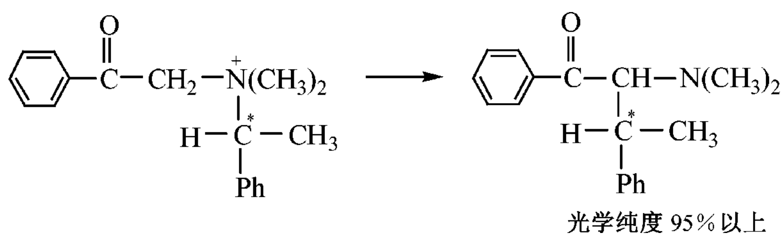
$$-NO_2 > -Cl > -Br > -I > -H > -CH_3 > -OCH_3$$

例如



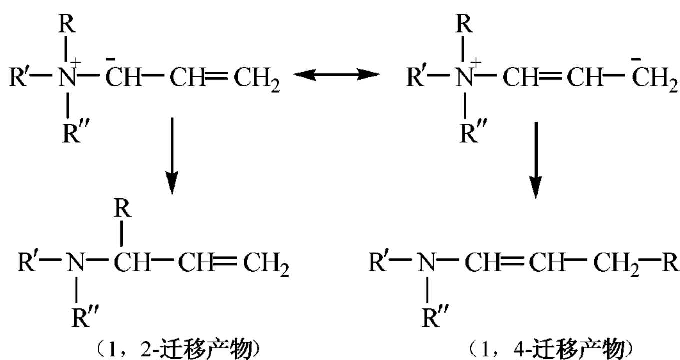


Stevens 重排是立体专一性的反应，如果迁移基具有手性，重排后构型保持不变，例如

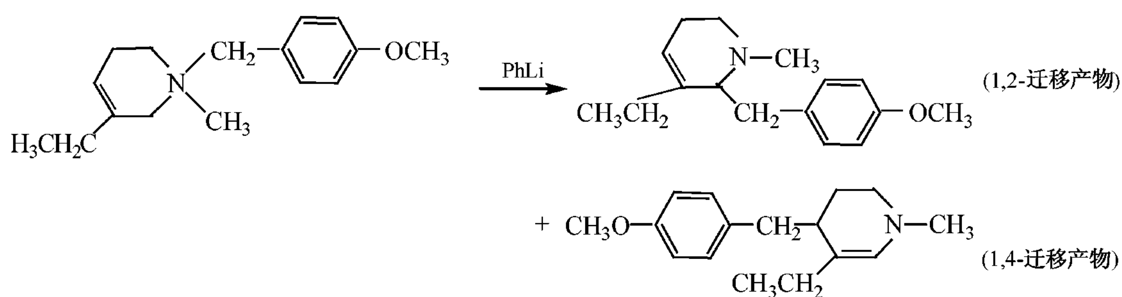


光学纯度 95% 以上

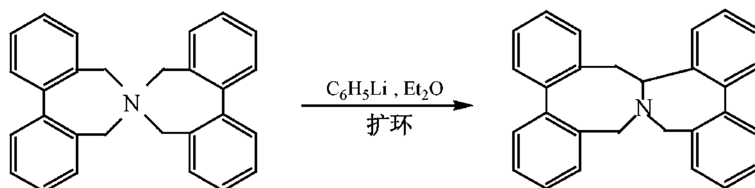
当季铵盐中有烯丙基存在时，由于生成的碳负离子，其负电荷发生离域，因此重排产物将不止一种，例如

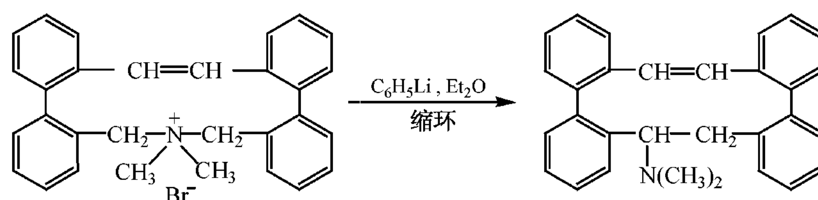


（1，2-迁移产物）　（1，4-迁移产物）

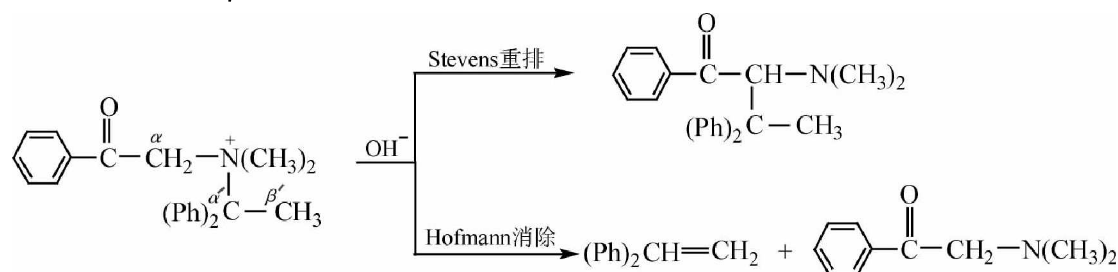


产物的比例与反应条件有很大关系，提高溶剂的极性和温度都有利于形成 1，4-迁移产物。重排过程中有些环状反应物发生扩环及缩环，例如

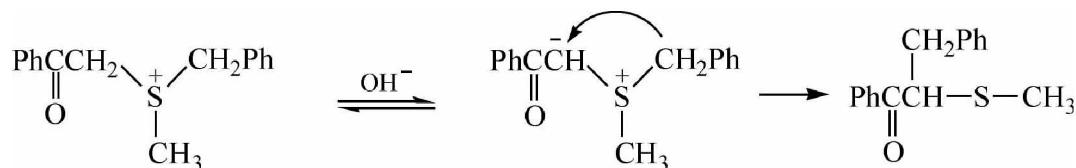




如果季铵盐含有 β-氢，此时 Stevens 重排将和 Hofmann 消除反应发生竞争，例如

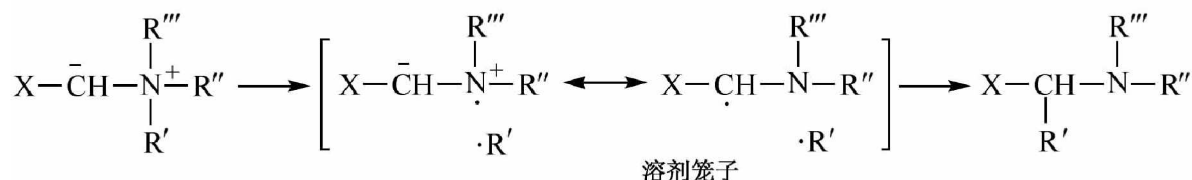


叔锍盐发生 Stevens 重排，产物为硫醚，例如

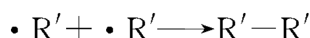


两种不同季铵盐进行重排不产生交叉重排产物，以及迁移基在产物中构型保留等事实说明 Stevens 重排是分子内的重排。通过对中间体的研究，提出了三种可能的重排机理。一是自由基对机理；二是离子对机理；三是协同反应机理。

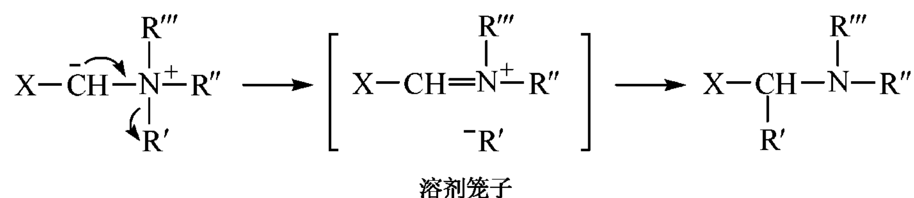
1）顺旋共振光谱发现许多 Stevens 重排的反应过程中有自由基生成，产物中还分离出少量 R′—R′。由此提出了自由基对机理：



自由基对在溶剂笼子内立即重新结合，这与手性迁移基在重排过程中构型不变的事实是一致的。自由基 · R′会从溶剂笼子中逸出，这与产物中能分离出少量 R′—R′的事实也是一致的。



2）并不是所有的 Stevens 重排都符合自由基对机理，有时可能按离子对机理进行：



3）迁移基是烯丙基时，重排可能按协同反应机理进行。

$$X-\overset{-}{C}H-\overset{R^3}{\overset{|}{N^+}}(-R^2)-CH_2-CH=CH_2 \longrightarrow X-\underset{CH_2-CH=CH_2}{\underset{|}{C}H}-\overset{R^3}{\overset{|}{N}}-R^2$$



13.2.3 Wittig 重排

在醇溶液中，醚与烷基锂(或苯基锂、氨基钠、氨基钾)等强碱作用，醚分子中的烷基或芳基发生迁移，从而重排成仲醇或叔醇的反应，称为**Wittig 重排**。

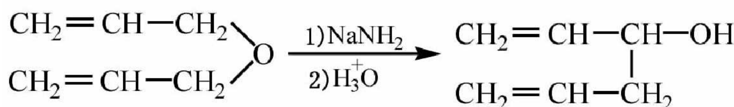
$$R-CH_2-O-R' \xrightarrow{KNH_2} R-\overset{-}{C}H-O-R' \longrightarrow R-\underset{O^-K^+}{\underset{|}{C}H}-R' \xrightarrow{H_2O} R-\underset{OH}{\underset{|}{C}H}-R'$$

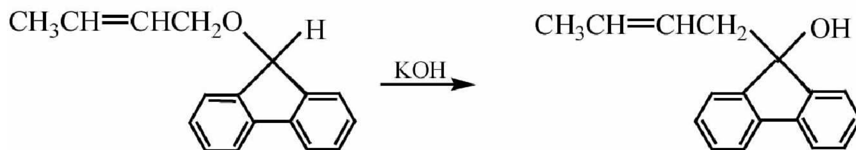
上式中的 R 可以是烷基、芳基或乙烯基；当芳环上有吸电子基时，可促进重排反应的进行。其重排基团迁移能力的顺序大致为

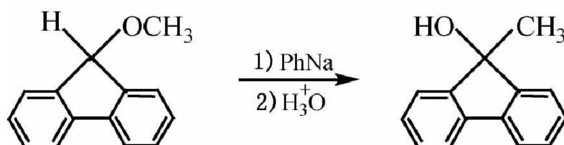
$$CH_2{=}CHCH_2- \approx C_6H_5CH_2- > -CH_3 \approx -C_2H_5 \approx -C_6H_4NO_2 > -C_6H_5 > -C_6H_4CH_3$$

二苯甲基醚、芴甲醚及其他结构的类似物均可发生该反应，例如

$$PhCH_2OCH_3 \xrightarrow{PhLi} Ph\overset{-}{C}H\,OCH_3 \longrightarrow Ph\overset{CH_3}{\overset{|}{C}H}O^- \xrightarrow{H_3\overset{+}{O}} Ph\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HOH$$

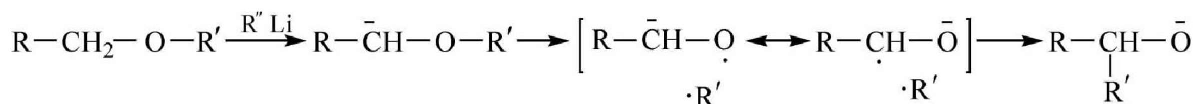




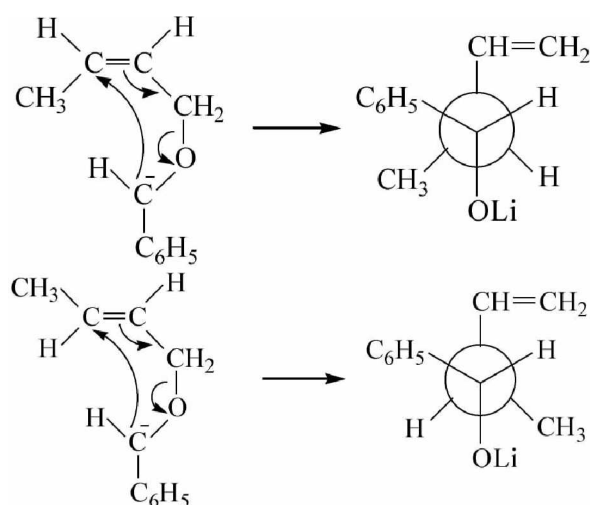


此反应与 Stevens 重排很相似，Stevens 重排是烃基从氮向碳迁移，而 Wittig 重排是烃基从氧向碳迁移。Wittig 重排所用强碱以烃基锂和氨基钠居多。

Wittig 重排可能也是经过了**自由基溶剂笼**(solvent cage)过程。



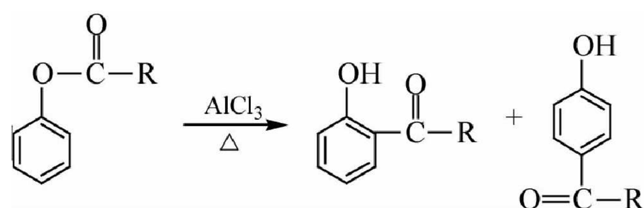
上述机理的主要证据是：重排发生在分子内；醛是该反应的副产物；有自由基偶联产物生成。当然，协同反应同样被观察到，特别是当取代基是烯丙基时具有 $4n+2$ 芳香过渡态，同时在该反应中极高的立体专一性有力地支持了协同反应机理，如



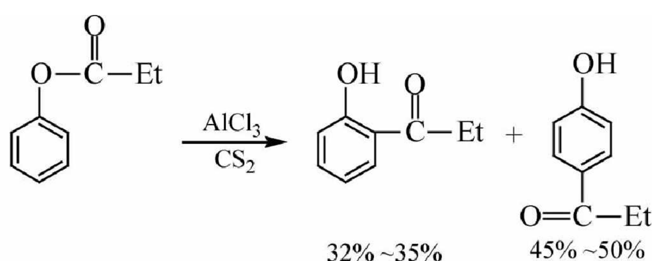
13.3 其他重排反应

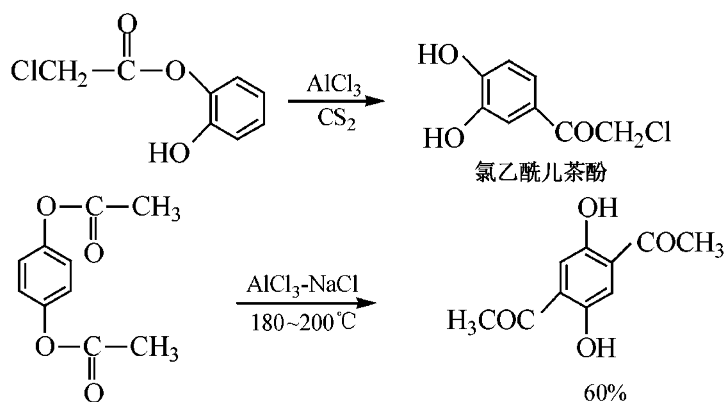
13.3.1 Fries 重排

酚酯和 Friedel-Crafts 反应的催化剂一起加热，酰基迁移至苯环的邻位或对位的重排反应称为 **Fries 重排**。该重排属于芳香族亲电重排，迁移基作为亲电试剂进攻芳环，主要得到邻位和对位产物。

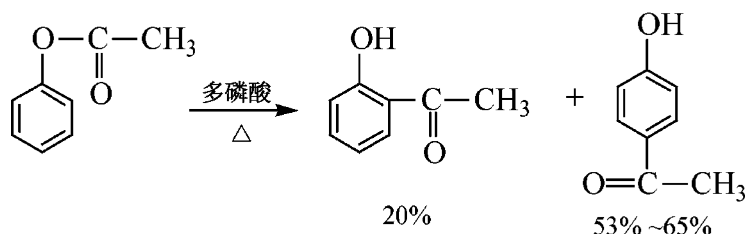


例如



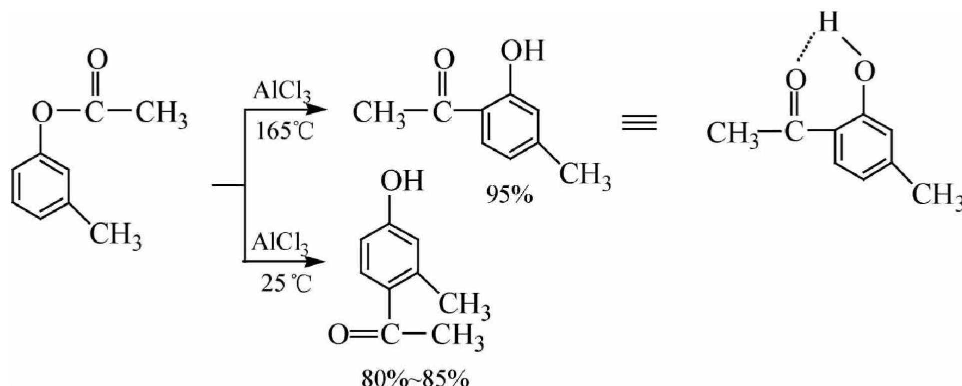


该反应所用催化剂大多是金属卤化物，如 $AlCl_3$、$SnCl_4$、$TiCl_4$、$ZnCl_2$等，也有用对甲苯磺酸、多磷酸、HF、BF_3等作催化剂的，如

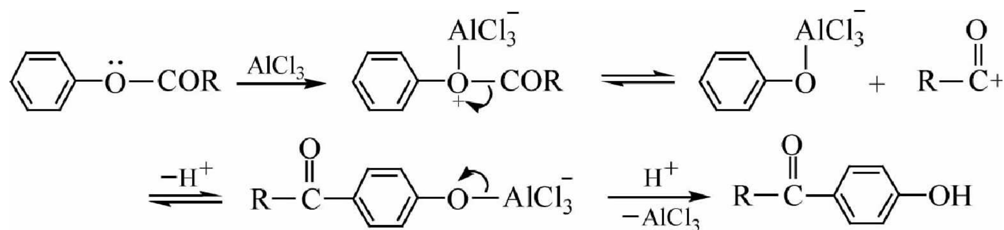


使用催化剂时，反应温度常在 80～180℃之间，常用的溶剂是四氯乙烷、硝基苯、二硫化碳或氯苯。

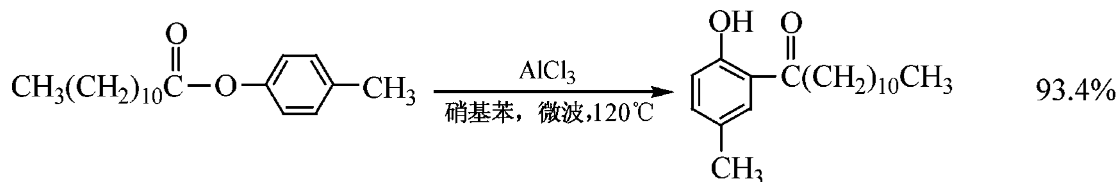
邻对位产物之间的比例与反应温度、溶剂及催化剂用量有关，低温有利于形成对位产物，高温有利于形成邻位产物，这显然是因为对位产物的生成速率较大(动力学控制)，而邻位产物能形成分子内氢键，比对位稳定(热力学控制)。



以 $AlCl_3$为例，将 Fries 重排机理描述如下：

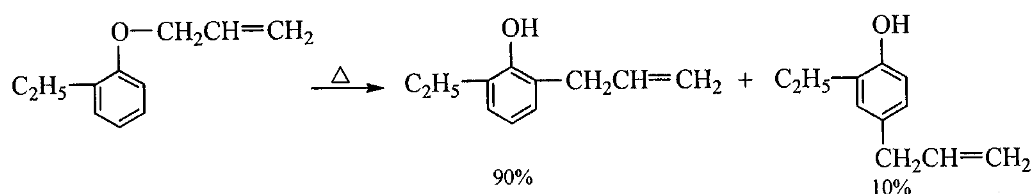


如果对位被占，则重排到邻位。

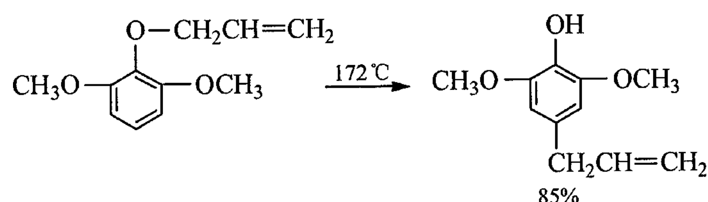


13.3.2 Claisen 重排

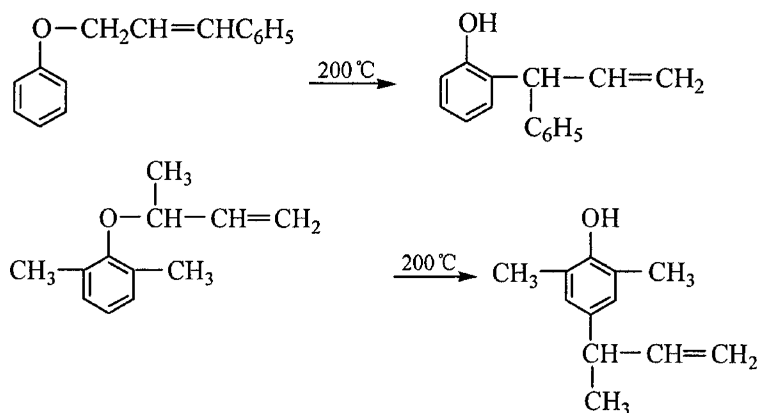
酚的烯丙基醚加热，通过[3,3]σ-迁移，重排成邻或对烯丙基酚的反应，称 Claisen 重排。一般情况下，芳基烯丙基醚重排主要生成邻烯丙基酚，例如



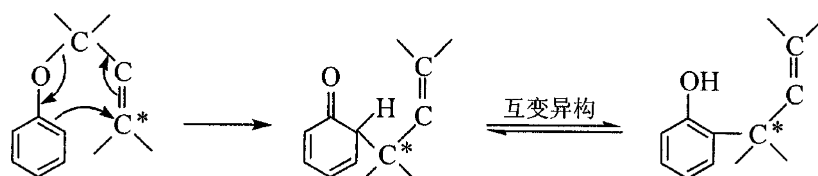
如果两个邻位都有取代基存在，则重排生成的是对位产物，例如



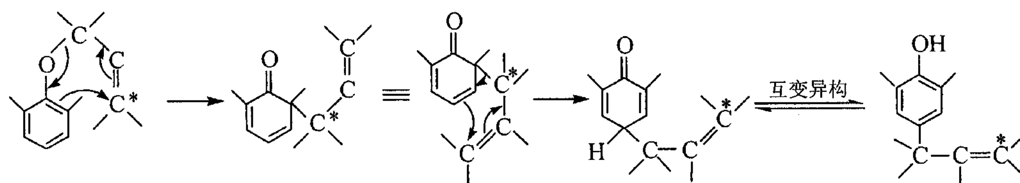
邻位产物中烯丙基发生反转，即原来氧原子的 γ-碳变成直接与苯环相连；对位产物中烯丙基并无异构发生，例如



邻位和对位的这种差异，可以通过反应机理来解释。Claisen 重排，是通过[3,3]σ-迁移进行重排的。

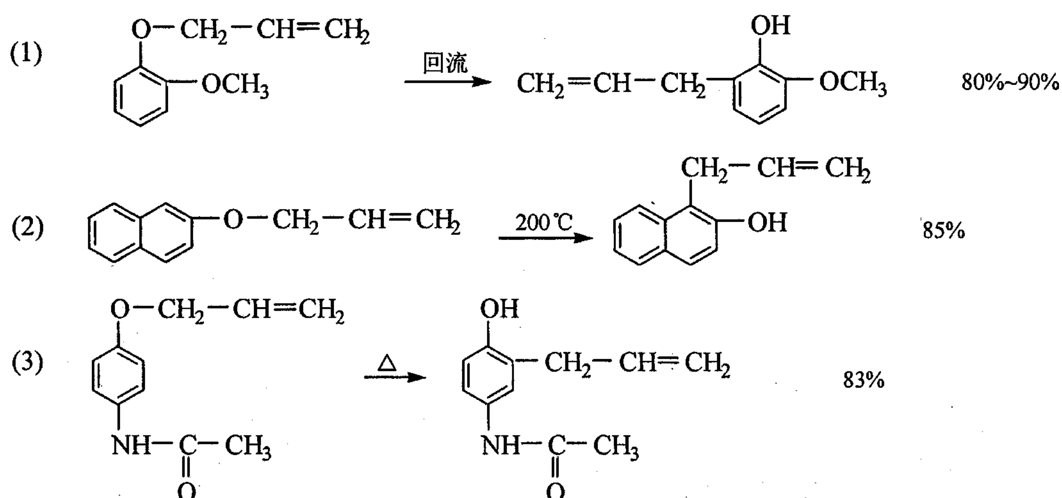


如果邻位没有氢，不能进行烯醇互变，此时再进行第二次[3,3]σ-迁移就会形成对位产物。



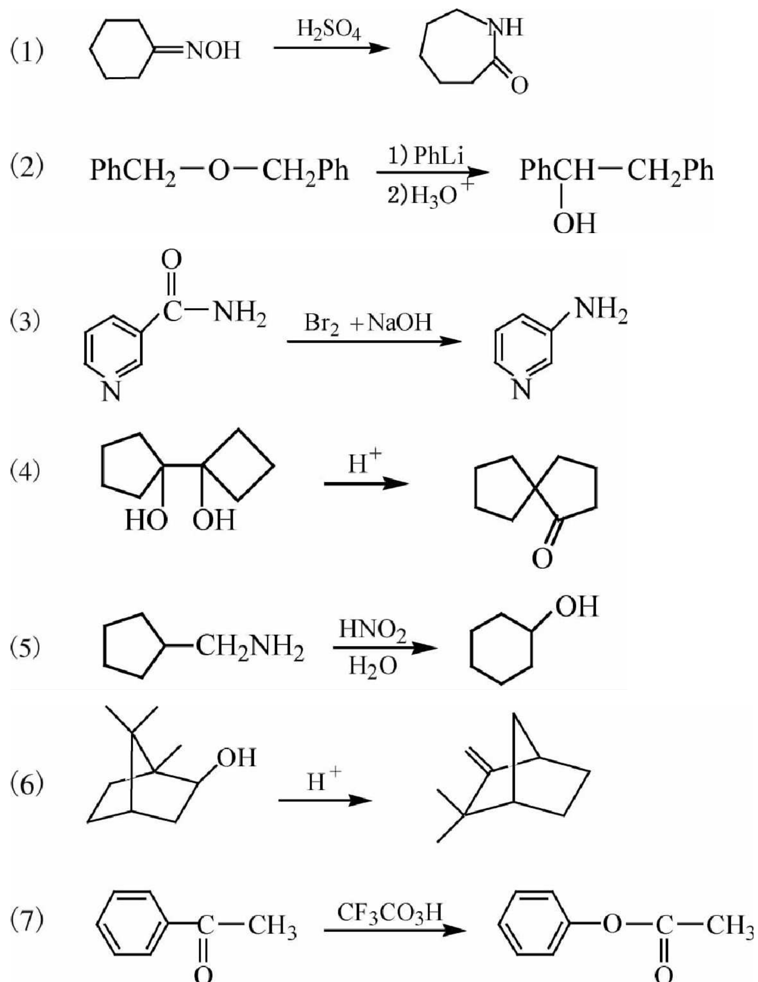
第一次[3,3]σ-迁移烯丙基反转，第二次[3,3]σ-迁移烯丙基又反转一次，结果是对位产物中烯丙基的双键和原来醚的双键位置一样。

Claisen 重排是合成烯丙基酚的重要方法，产率通常都较高，例如



习　题

13-1 下列反应属于哪一种重排反应？



13-2 完成下列反应，并指出重排类型。

(1) Ph(H)C—C(H)Ph (O epoxide) $\xrightarrow{BF_3\text{-}Et_2O}$ (　　)

(2) $(CH_3)_3C$–cyclohexane(OH, CH_3; OH, CH_3) $\xrightarrow{H^+}$ (　　)

(3) C_6H_5–C(=O)–O–C_6H_5 $\xrightarrow[\triangle]{AlCl_3}$ (　　)

(4) $n\text{-}C_{11}H_{23}COCl$ $\xrightarrow[2)\ \triangle]{1)\ NaN_3}$ (　　)

(5) CH_2OH (bicyclo[3.3.0]octane) $\xrightarrow[\triangle]{H^+}$ (　　)

(6) O—CH_2—CH=CH—Me (3-Et-phenyl) $\xrightarrow{\triangle}$ (　　)

(7) COOH (1-naphthyl) $\xrightarrow[CF_3COOH]{NaN_3}$ (　　)

(8) O_2N–C_6H_4–C(C_6H_5)(CH_3)–O–OH $\xrightarrow{H^+}$ (　　)

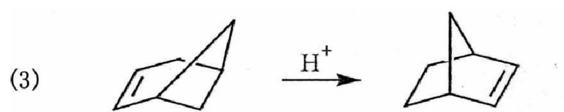
(9) C_6H_5–C(CH_3)(Br)–C(CH_3)(OH)–C_6H_5 $\xrightarrow{AgNO_3}$ (　　)

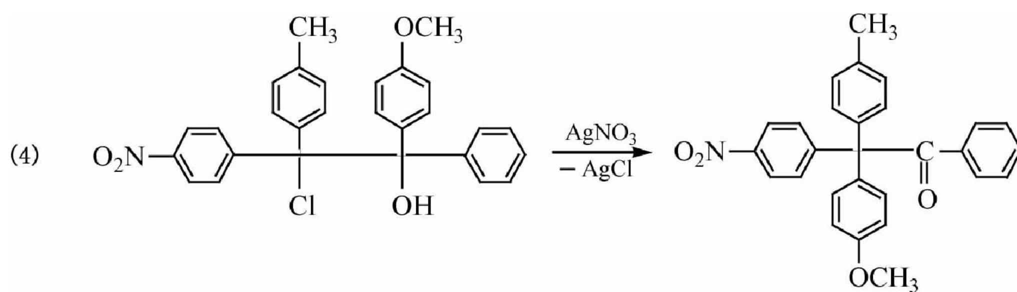
(10) H_2NH_2C–(norbornene) $\xrightarrow{NaNO_2,\ CH_3COOH}$ (　　)

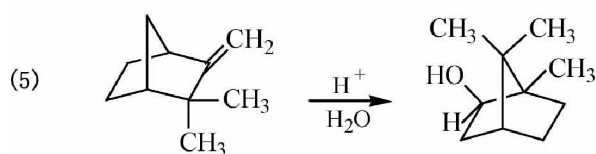
13 - 3 写出下列重排反应机理。

(1) C_6H_5–C(=O)–C(=O)–C_6H_4–NO_2 $\xrightarrow[2)\ H^+]{1)KOH}$ O_2N–C_6H_4–C(C_6H_5)(OH)–C(=O)–OH

(2) (cyclohexane, OH, NH_2) $\xrightarrow[HClO_4,\ H_2O]{NaNO_2}$ (cyclopentane)–CH=O







参考文献

[1] René Grée. , Hokoon Park , Leo A,Paquette. *J Am Chem Soc*, **1980**, *102*:4397.

[2] Grant R, Krow. *Tetrahedron*, **1981**, *37*: 1283.

[3] Roger K, Murray, Jr, Thomas M Ford. *J Org Chem*, **1979**, *44*:3504.

[4] Fedor I Zubkov, Eugenia V Nikitina, et al. *J Org Chem*, **2004**, *69*:432－438.

[5] Edge D J, Kochi J K. *J Am Chem Soc*, **1973**, *94*:7695.

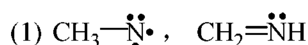
[6] Rickatson W, Stevens T S. *J Chem Soc*, **1963**, 3960.

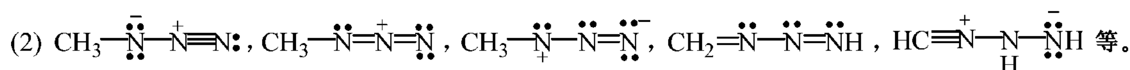
[7] 袁淑军，吕春绪，蔡春. 精细化工, **2004**, 21(3):230-231, 237.

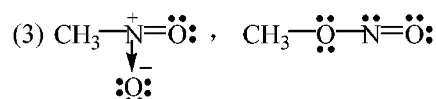
部分习题参考答案

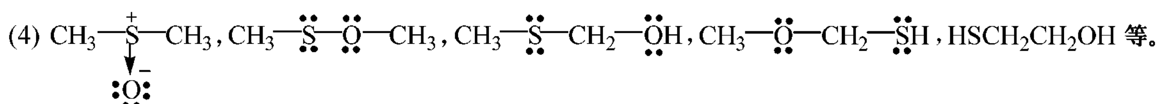
第 1 章

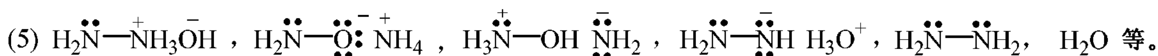
1-1



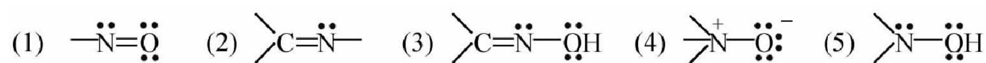








1-2



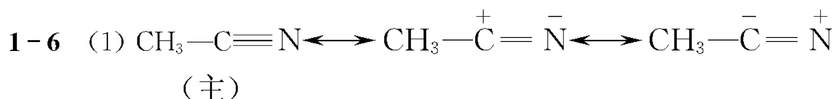
1-4 (1)(B)>(C)>(D)>(A)　(2)(B)>(A)>(C)　(3)(A)>(B)　(4)(C)>(B)>(A))　(5)(B)>(A)

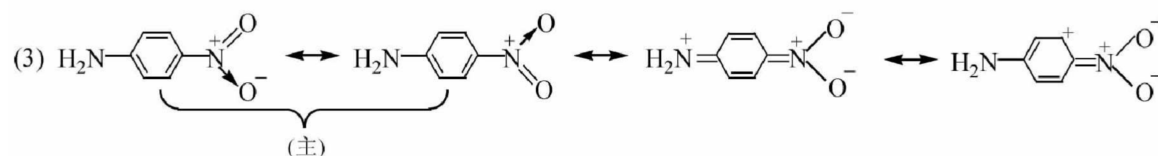
1-5 在(B)中,由于形成键桥而使两边的苯环编向同一侧,使带部分负电荷的氯原子离羧基的空间距离较(A)中的要近一些。由于氯原子有供电性,通过场效应阻止羧基解离出 H^+,从而使(B)的酸性较弱。

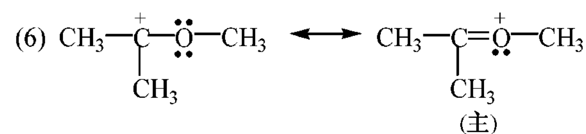
1-6

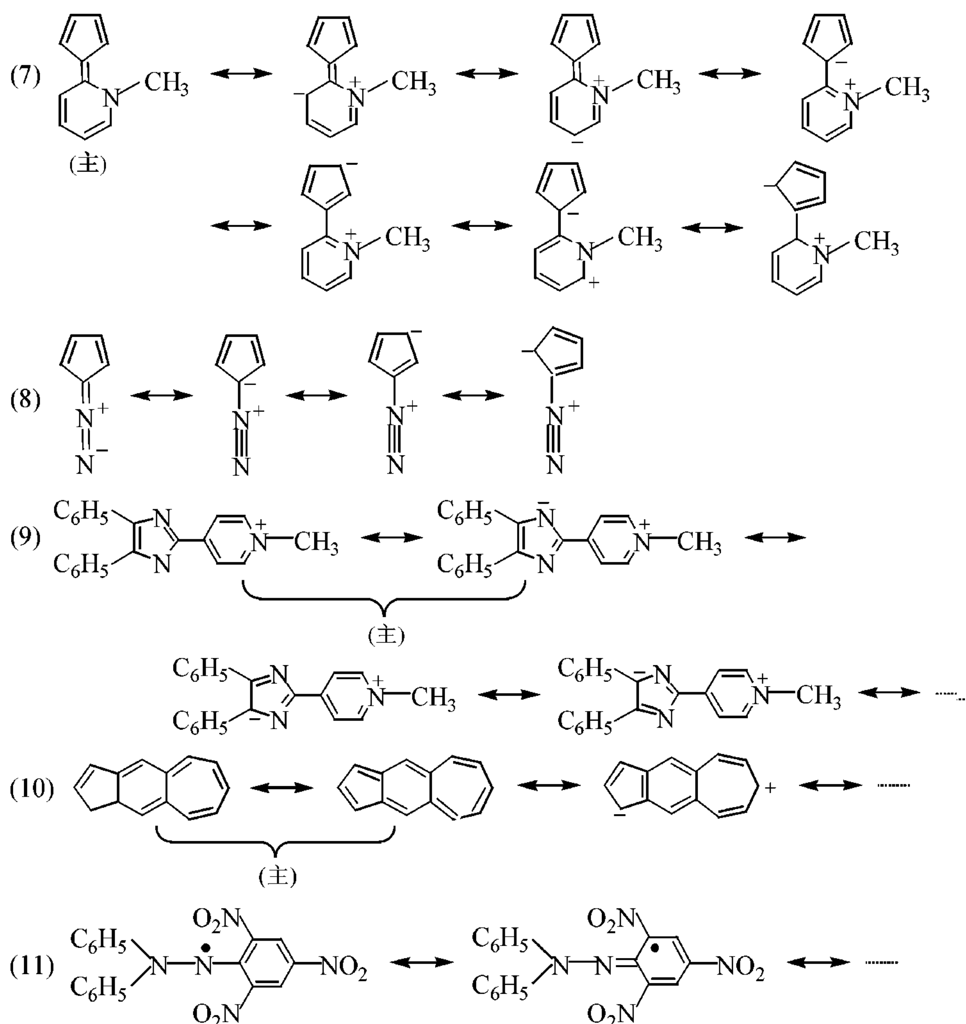


(主)



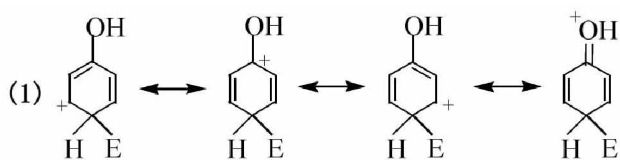






1-7 (D)

1-8



邻位取代也一样，所以酚羟基是一个强的邻对位定位基。

(2) 醌型结构有颜色，呈亮黄色。(4) 因为对硝基苯胺有共振式

1-9 (1)(B)＞(A) (2)(A)＞(B) (3)(A)＞(B) (4)(C)＞(A)＞(B) (5)(D)＞(A)＞(B)＞(C)

1-10 (1)、(6)、(8)、(9)、(11)、(12)有芳香性；(2)、(5)非芳香性；(3)、(7)反芳香性；(4)、(10)同芳香性。

1-11 (1)三元环：$\alpha+2\beta,\alpha-\beta$ (2)四元环：$\alpha,\alpha\pm2\beta$ (3)八元环：$\alpha,\alpha\pm2\beta,\alpha\pm1.414\beta$ (4)九元环：$\alpha\pm2\beta$，$\alpha\pm1.532\beta,\alpha\pm0.347\beta,\alpha\pm\beta,\alpha\pm1.879\beta$

1-12 从戊搭烯的 HMO 能级上可以看出，它的最高占有轨道是 $\alpha+0.47\beta$，最低空轨道是 α，两者能差极小。所以：(1)戊搭烯中最高占有轨道中的电子能量较高；(2)戊搭烯很容易被激发到活化态，这就是它不稳定的原因。它的双负离子相当于每个环有 6 个 π 电子，如同并联的环戊二烯负离子，是芳香性的，因此较为稳定。

1-13 (1)蒽有 4 个正则式，菲则有 5 个正则式，所以菲较稳定。(2)联苯有 4 个正则式，偶苯只有 3 个正则

式，所以联苯较稳定。(3)萘有 3 个正则式，薁只有 2 个正则式，所以萘较稳定。

1-14 正己烷>乙醇>水

1-15 (1)因为溶剂极性是 $H_2O>HCOOH>CH_3COCH_3$；$H_2O>ROH$。

(2)水>甲酰胺>甲酸>乙酸>甲醇>乙醇

1-16 最好都用极性非质子型溶剂，如 DMF、DMSO、冠醚等。

1-17 $pK_a=8.5$

1-18 (1)$\rho>0$ (2)$\rho<0$ (3)$\rho>0$ (4)$\rho<0$ (5)$\rho<0$ (6)$\rho>0$

1-19 $\rho=1.13$ X 为吸电子基加速反应。

1-20 $k=9.77\times10^{-3}\,mol^{-1}\cdot s^{-1}$

1-21 $k_{Br}/k_{NO2}=5.2$

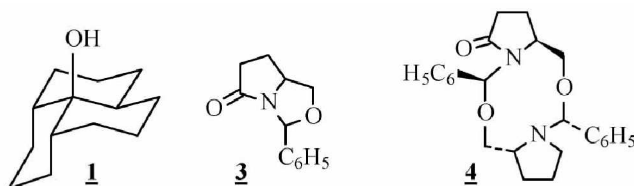
第 2 章

2-1 1) 溶剂化效应。 2) CN 分散负电荷的能力较 SO_2Ph 弱。 3) 场效应相同。 4) CH_3 的诱导和体积效应。 5) **3** 的芳香性效果更好。 6) NO_2 的−C 较强，Cl 有+C 和−I。 7) 氢键 8) 乙醇的弱碱性和弱的溶剂化。10) **7** 是高度不稳定的分子。

2-2、2-3、2-4 均为软硬酸碱匹配。

第 3 章

3-1,3-2

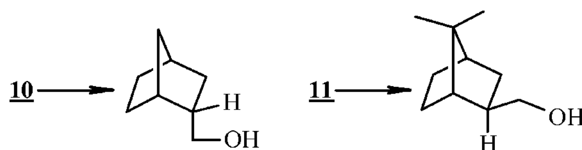


3-3 *anti*−

3-4 *S*−

3-5 1)、2)、3)均因空间位阻，4)环己烷上分别发生 E2 反应或分子内缩环反应。

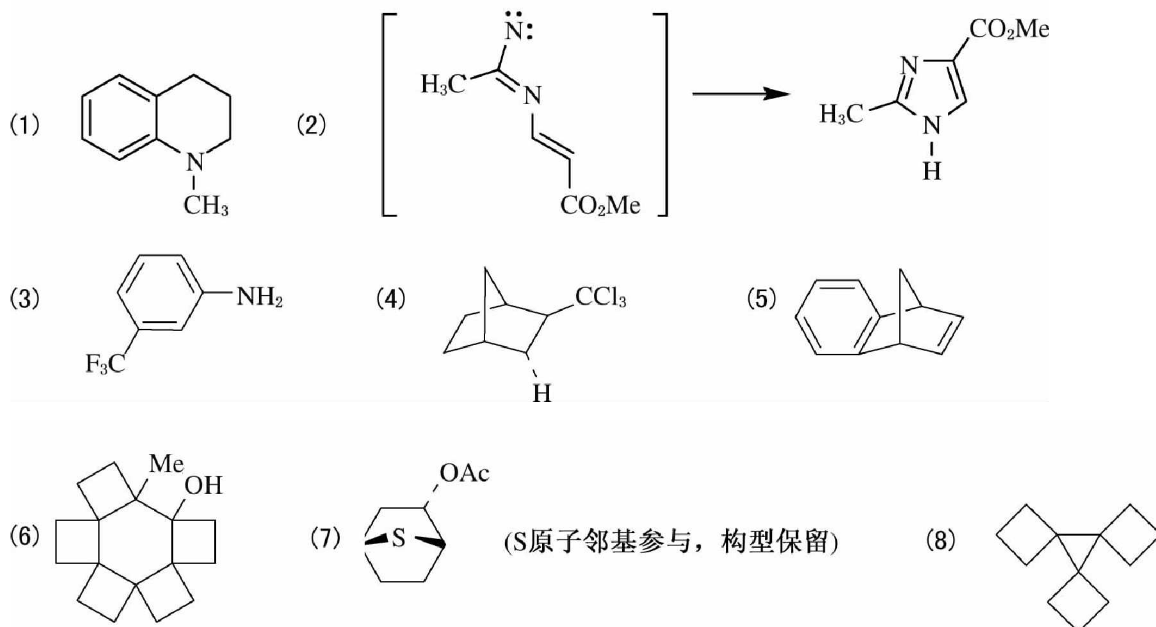
3-6



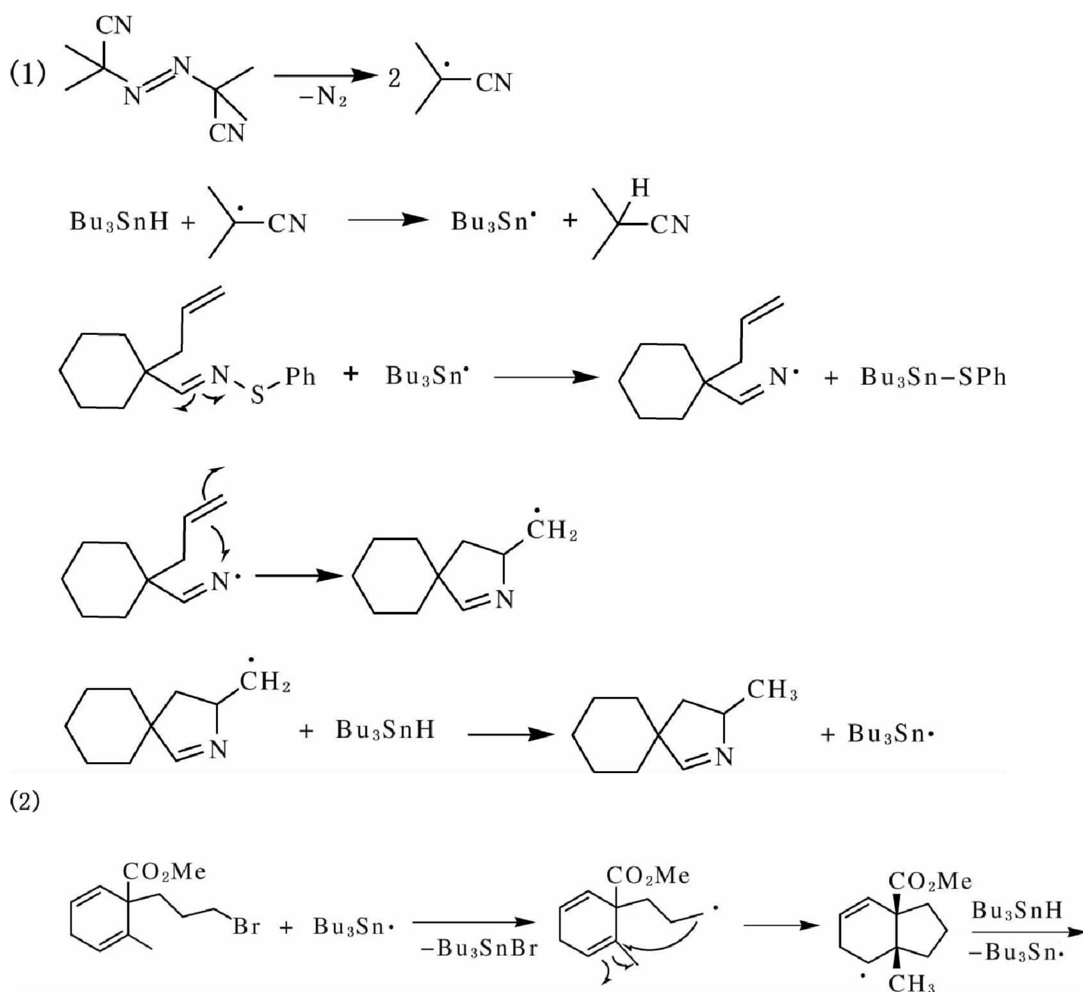
3-7 1) σ_{C-F}和 σ^*_{C-F}之间的超共轭效应。2) 孤时电子与 σ^*_{C-F}之间的负超共轭效应。3) 碳负离子的孤对电子与 e 键上的 σ^*_{C-S}的超共轭效应。4) 双 a 键取代。

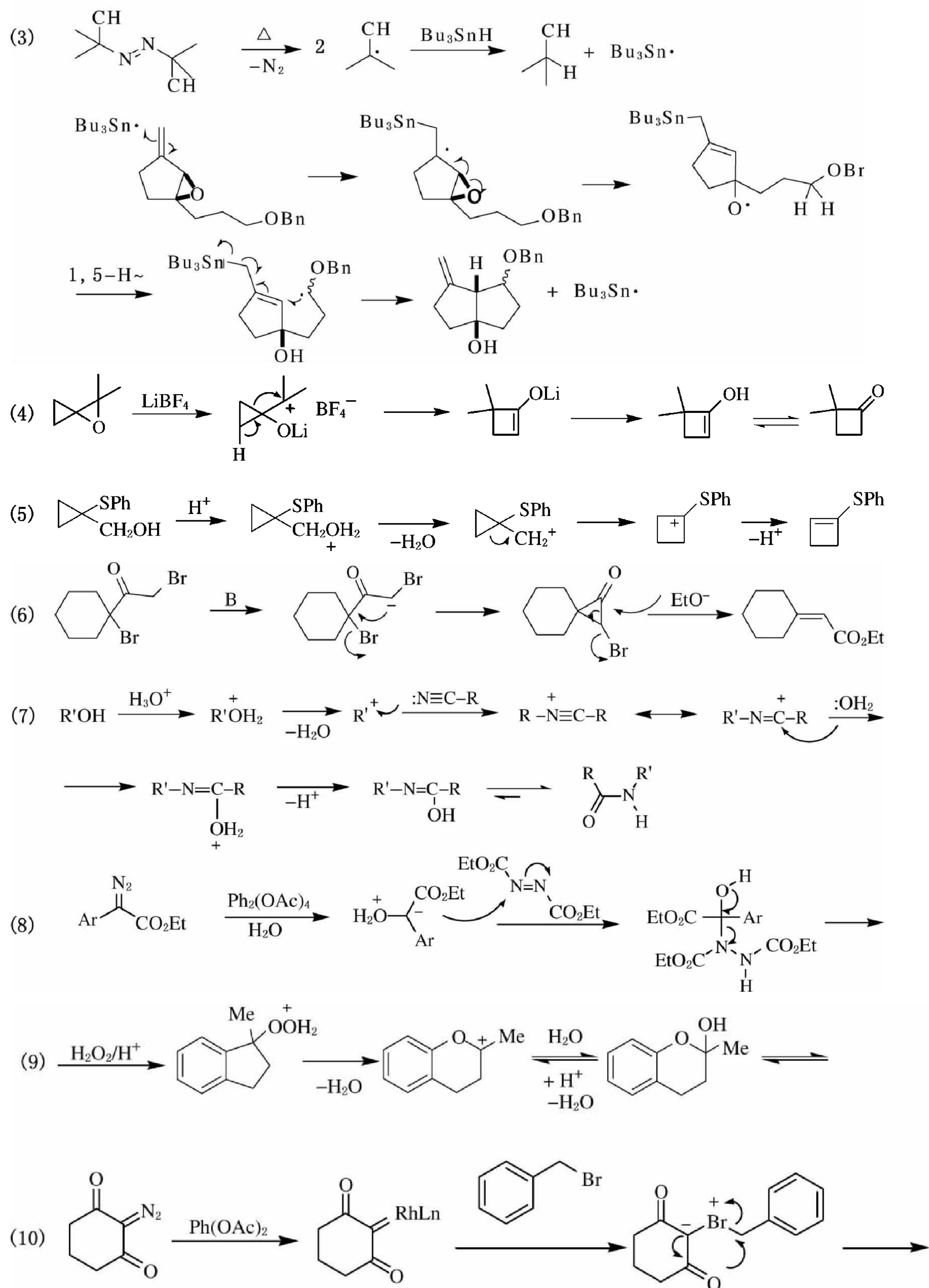
第 4 章

4－1

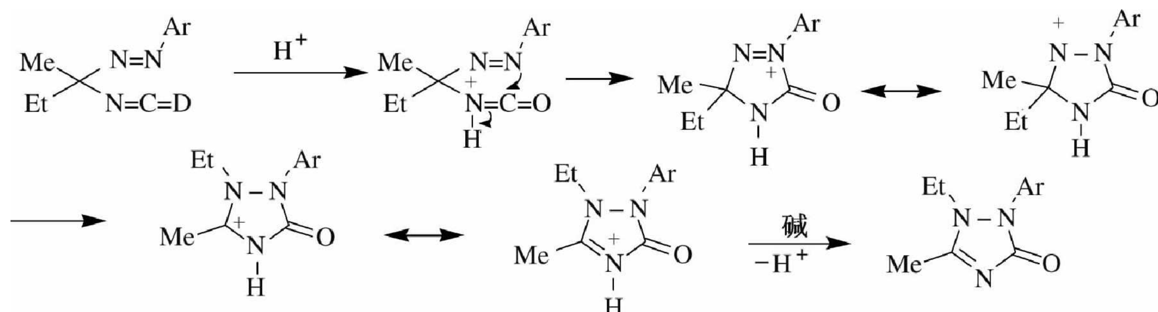

(1)
N
CH_3
(2)
N:
H_3C
N
CO_2Me
CO_2Me
N
H_3C
N
H
(3)
NH_2
F_3C
(4)
CCl_3
H
(5)
(6)
Me
OH
(7)
OAc
S
(S原子邻基参与，构型保留)
(8)

4－2

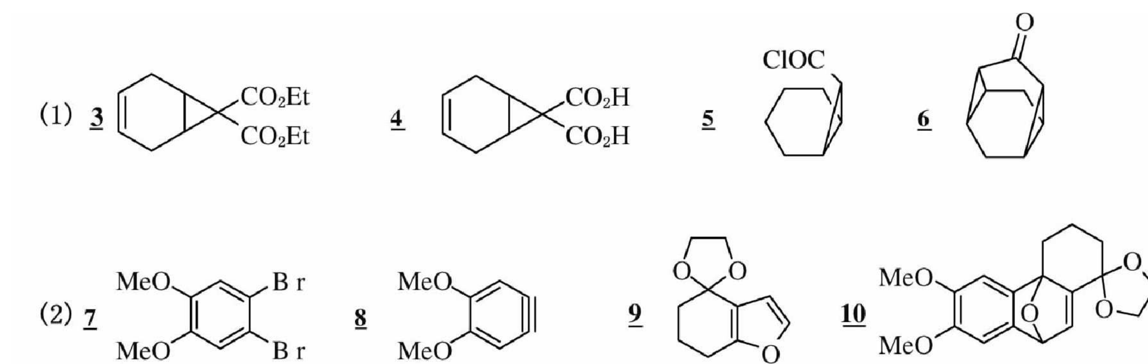

(1)
CN
N
N
CN
$-N_2$
2
CN
Bu_3SnH +
CN
$Bu_3Sn^{\cdot}$ +
H
CN
N
S
Ph
+ $Bu_3Sn^{\cdot}$
N·
+ $Bu_3Sn-SPh$
N·
$\dot{C}H_2$
N
$\dot{C}H_2$
N
+ Bu_3SnH
CH_3
N
+ $Bu_3Sn\cdot$
(2)
CO_2Me
Br + $Bu_3Sn\cdot$
$-Bu_3SnBr$
CO_2Me
CO_2Me
CH_3
Bu_3SnH
$-Bu_3Sn\cdot$


(3)
CH
N
N
CH
△
$-N_2$
2
CH
Bu_3SnH
CH
H
+ $Bu_3Sn\cdot$
$Bu_3Sn\cdot$
O
OBn
Bu_3Sn
O
OBn
Bu_3Sn
OBr
O·
H H
1, 5-H~
Bu_3Sn
OBn
OH
H
OBn
OH
+ $Bu_3Sn\cdot$
(4)
O
$LiBF_4$
BF_4^-
OLi
H
OLi
OH
O
(5)
SPh
CH_2OH
H^+
SPh
CH_2OH_2
$-H_2O$
SPh
CH_2^+
SPh
$-H^+$
SPh
(6)
O
Br
Br
B
O
Br
Br
O
EtO^-
Br
CO_2Et
(7)
R'OH
H_3O^+
$R'OH_2$
$-H_2O$
R'
:N≡C-R
R -N≡C-R
R'-N=C-R
:OH_2
R'-N=C-R
OH_2
$-H^+$
R'-N=C-R
OH
R
R'
N
O
H
(8)
N_2
Ar
CO_2Et
$Ph_2(OAc)_4$
H_2O
H_2O
CO_2Et
Ar
EtO_2C
N=N
CO_2Et
H
O
EtO_2C
Ar
N
CO_2Et
EtO_2C
N
H
(9)
H_2O_2/H^+
Me
OOH_2
$-H_2O$
O
Me
H_2O
$+H^+$
$-H_2O$
OH
O
Me
(10)
O
N_2
O
$Ph(OAc)_2$
O
RhLn
O
Br
O
Br
O

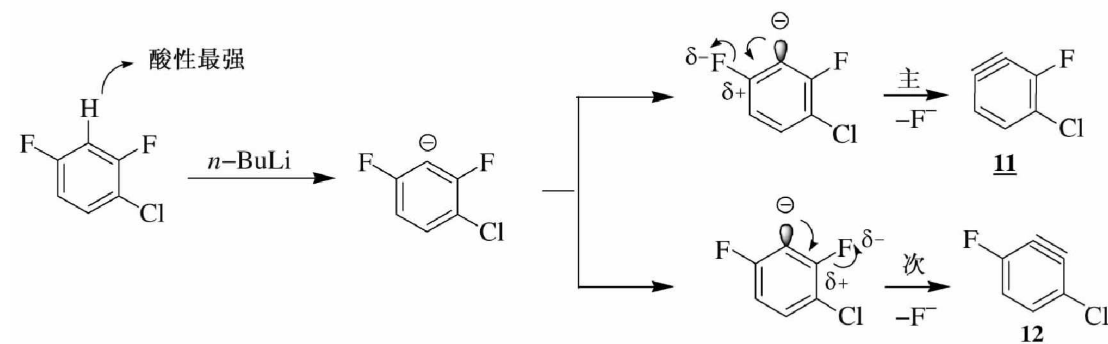
4－3



4－4

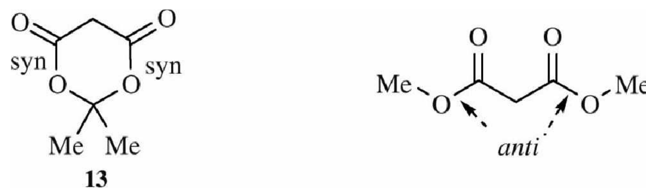


4－5



在 Cl 取代基的邻位 δ＋碳正离子不利于形成，因此以**11** 为主要产物。

4－6 Meldrum 酸，由于受构象的限制，羰基两侧均只能采取 *syn* 构象，亚甲基更容易给出质子，而在开链的类似物丙二酸二甲酯中，其优势构象是 *anti*。



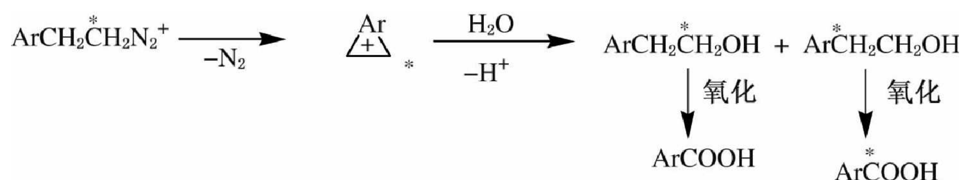
4－7 直接分解 *N*-(对硝基苯磺酰氧)氨基甲酰乙酯得到的是单线态氮宾，它与烯烃的加成具有立体专一性。但由于该氮宾基态是三线态的，所以体系内会很快混有三线态氮宾。在烯烃浓度较高时，单线态氮宾有更多的机会迅速地与顺式烯烃加成，生成更多的顺式氮丙啶。而当烯烃浓度较低时，与单线态氮宾反应的机会减少，从而以非立体专一的方式与烯烃反应，形成大量的反式氮丙啶。

4－8 **15** 的酸性最强。失去质子后可以得到环戊二烯负离子的芳香性稳定结构。

4－9 实际上存在两个竞争性反应。一个是不涉及芳基迁移的反应，产物 ArCOOH 无放射性。

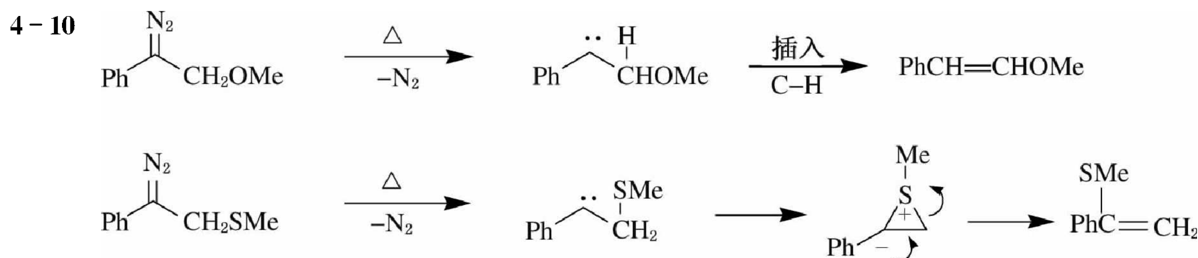


另一种可能是芳基参与的迁移，反应中标记碳可能被转移。



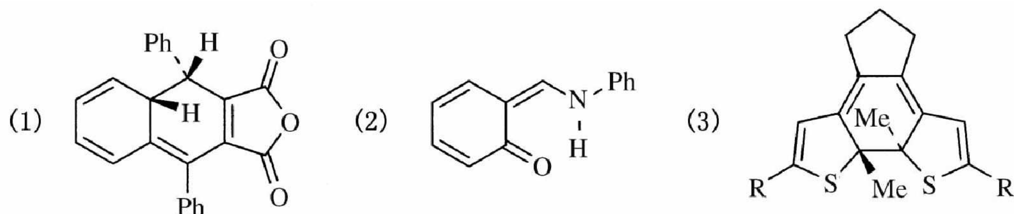
通过三元环桥式正离子的产物中标记碳将在两个位置上出现，机会均等。因此，涉及该中间体的推电子基的存在有利于芳基迁移。

4-10

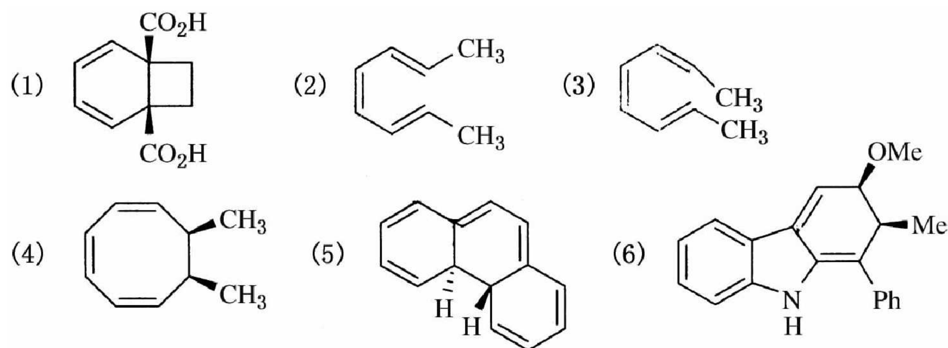


第5章

5-1

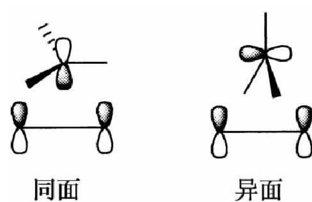


5-2



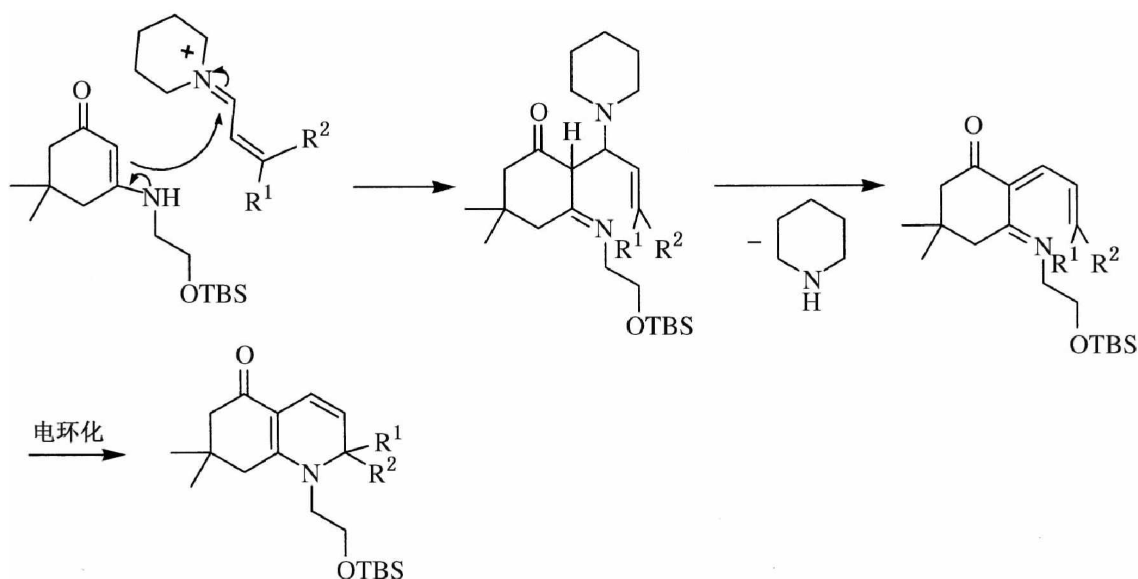
5-3 (1)a. 加热；b. 光照。(2) a. 光照；b. 加热。

5-4 碳正离子的[1,2]-重排涉及2个π电子，采取同面迁移，属于 Hückel 体系，为芳香性过渡态。而碳负离子的[1,2]-重排涉及4个π电子，若采取同面迁移，属于 Hückel 体系，具有反芳香性过渡态，不易进行；如按异面迁移，属于 Möbius 体系，虽具有芳香性过渡态，但立体化学不利，也难以进行。

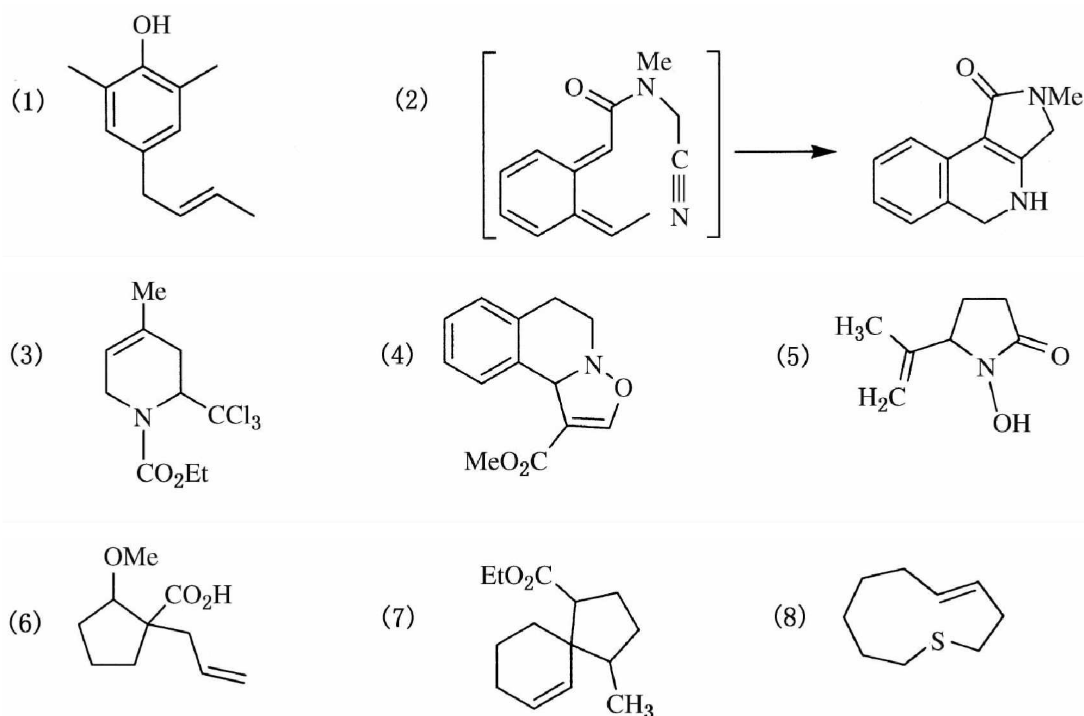


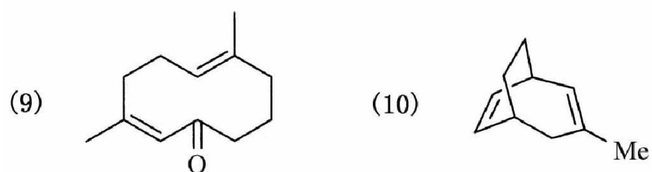
5-5 5-亚甲基-1,3-环己二烯重排为甲苯是一个[1,3]-H 迁移,在基态按异面方式迁移才是对称性允许的反应,但立体化学不利。因此,5-亚甲基-1,3-环己二烯具有“超常”的稳定性。

5-6

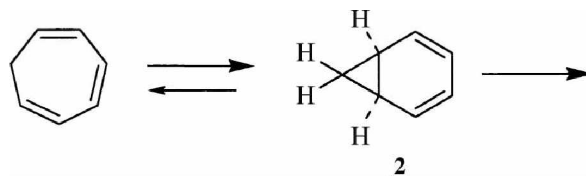


5-7

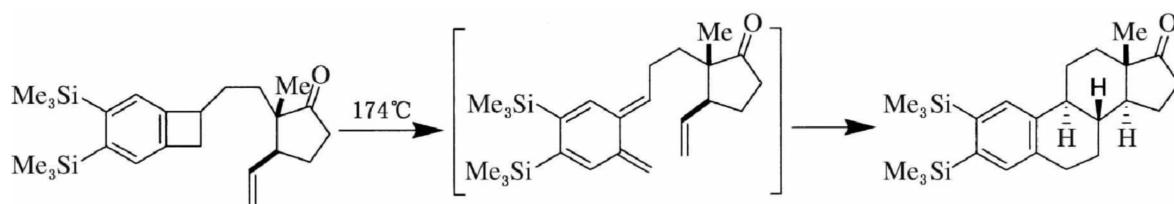




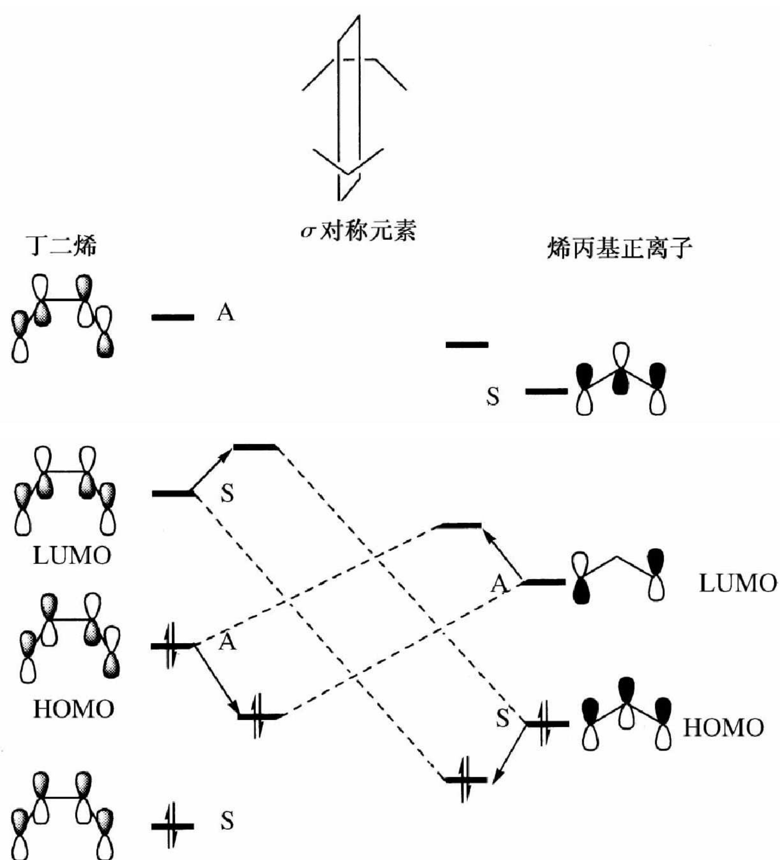
5-8 （1）环庚三烯先经电环化反应生成<u>2</u>。<u>2</u> 再和马来酸酐经 Diels-Alder 环加成反应生成所给出的产物。



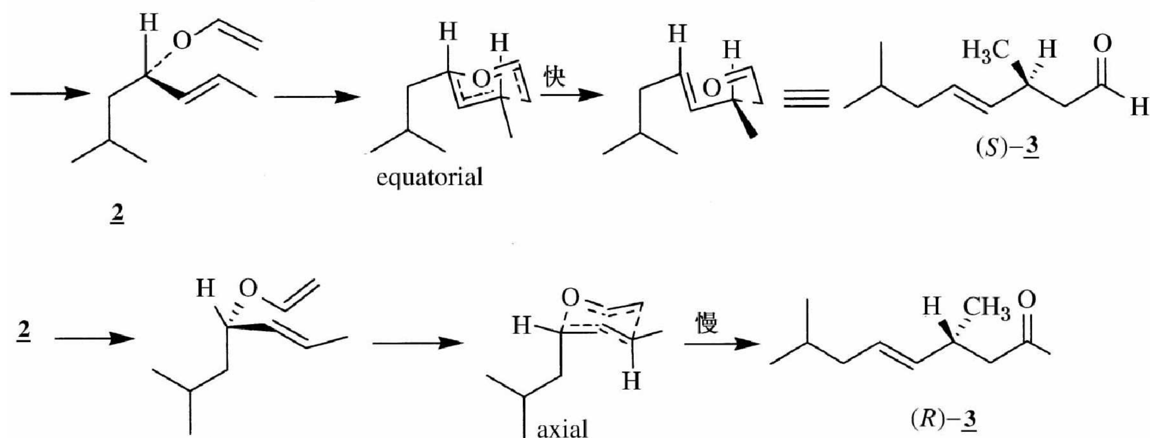
（2）经电环化开环反应再经分子内 Diels-Alder 环加成反应生成所给出的产物。



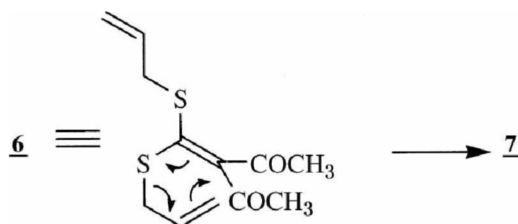
5-9



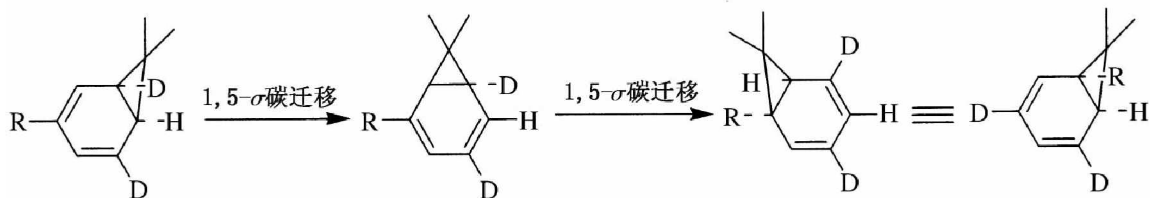
5-10



5-11 双硫负离子 4 和烯丙基氯反应先生成化合物 6,6 经[3,3]-σ 迁移转化为化合物 7。此例说明,[3,3]-σ 迁移重排反应不仅涉及碳-碳键和碳-氧键(如 Claisen 重排)的迁移,对于碳链上连有其他杂原子的体系,若能满足 1,5-二烯结构,也可能发生重排。

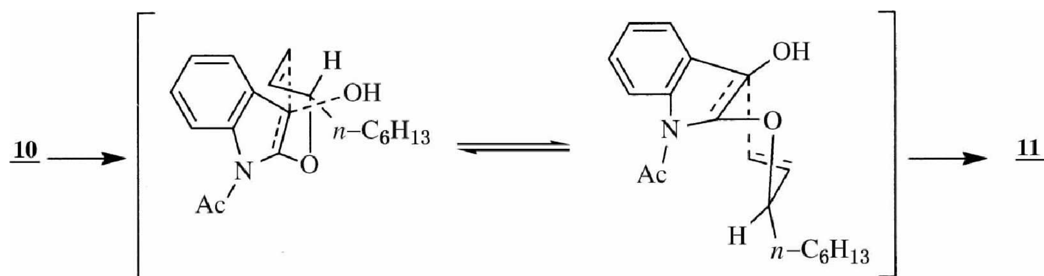


5-12



5-13 9 的分解是[4+2]Diels-Alder 反应的逆过程,对称性允许;而8 的分解是[2+2]环加成的逆过程,对称性禁阻。

5-14 可能是由于其可能的椅式和船式过渡态在能量上相差不大,从而导致立体选择不高。



第6章

6-1

1 ⟶ Ph OH + OH Ph 2) 2 ⟶ O H + + CO

3 ⟶ Et Me Me Et + N_2 4) 4 ⟶ H H + H H

6-2

1) ⟶ O ⟷ O ⟶ 2) ⟶ O ⟶

3) ⟶ O O + O O ⟶ 4) ⟶ O ⟶ O ⟶

5) ⟶ O Ph ⟷ O· Ph H + OH Ph ⟶

6) H O ⟶ O H ⟶ 7) ⟶ O HO ⟶

8) [1,3]氢迁移;生成卡宾中间体$(CH_3)_3C-\ddot{C}-CH_3$ 后发生[1,2]氢迁移和插入反应。

9) 氧杂二-π甲烷重排。

10) 顺反异构化反应先发生。

11) ⟶ ⟶ + ⟶ 环戊烯不能转化成反式异构体。

6-3

5 ⟶ D D ⟶ 6，5 ⟶ D D ⟶ 7，

5 ⟶ D D ⟶ D D ⟶ 8

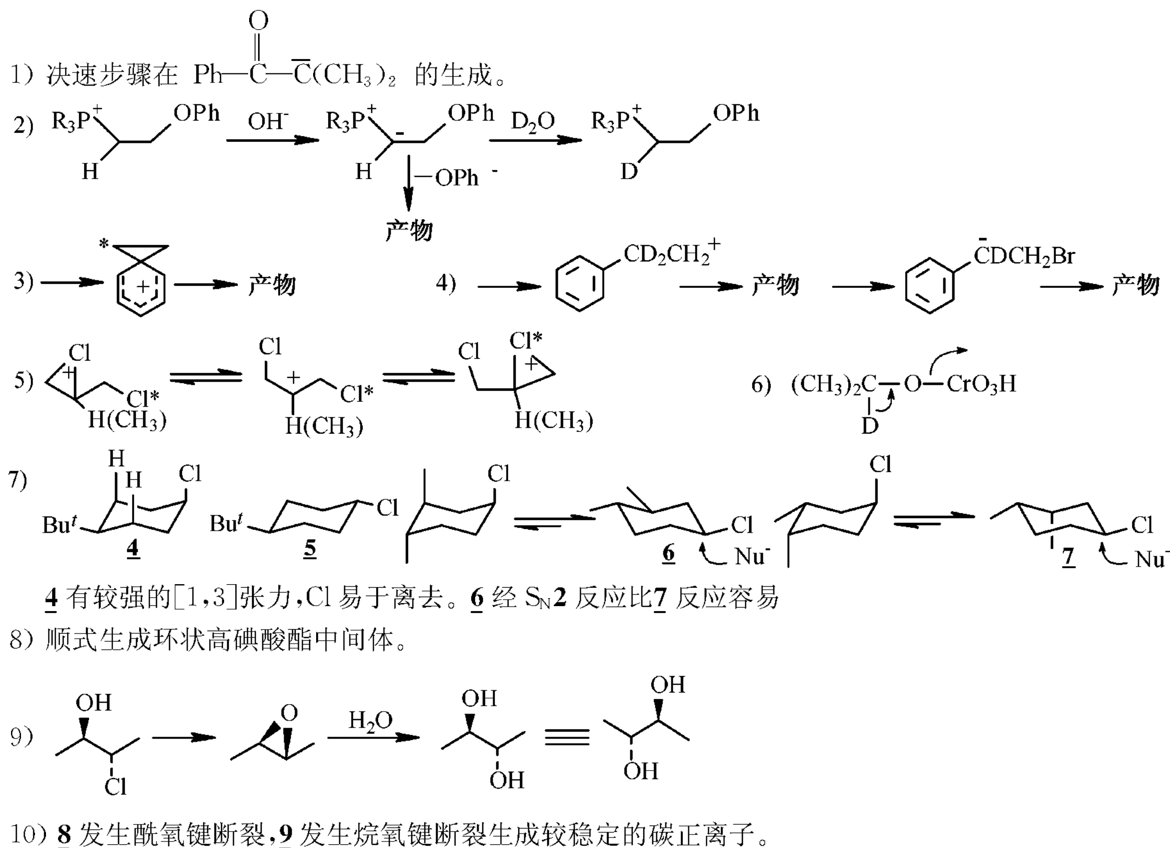
6-4

⟶ OH OH ⟶

6-5 用同位素标记原料 $Ph^*CH_2CH_2CHO$,分析产物中有无 $PhCH_2{}^*CH_3$。

第 7 章

7－1



1）决速步骤在 $Ph—C(=O)—\bar{C}(CH_3)_2$ 的生成。

$\underline{4}$ 有较强的[1,3]张力，Cl 易于离去。$\underline{6}$ 经 S_N2 反应比 $\underline{7}$ 反应容易

8）顺式生成环状高碘酸酯中间体。

10）$\underline{8}$ 发生酰氧键断裂，$\underline{9}$ 发生烷氧键断裂生成较稳定的碳正离子。

7－2

1）IR 检测原料羰基峰。（2）以 RCO˙ CO_2H 为原料。3）^1H NMR 检测反应过程，若有，可在 δ1.8 处有峰。

4）以 R—C₆H₄—C*(Ph)=CH(Br) 为原料，若为碳负离子历程，产物为 Ph—C*≡C—C₆H₄—R；

以 R—C₆H₄—C*(Ph)=CBr(H) 为原料，若为碳负离子历程，产物为 R—C₆H₄—C*≡C—Ph，若为卡宾历程，产物为混合物，非立体专一性。

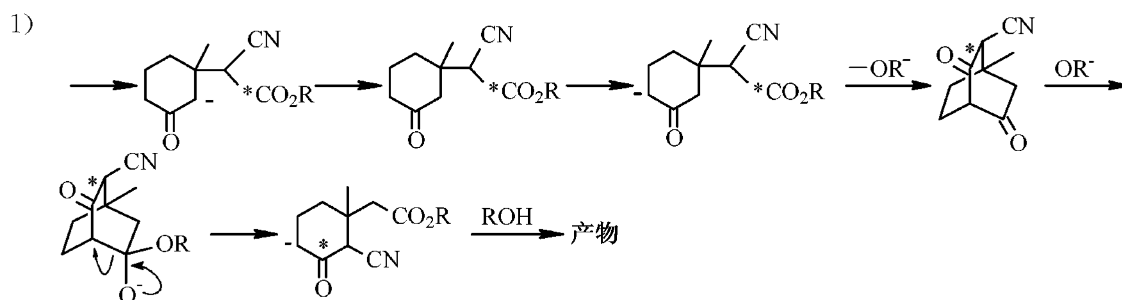
5）以 C₆H₅—C*(=O)—$\bar{N}$—N≡$\overset{+}{N}$ 为原料，若为四元环中间体历程，则产物应为 C₆H₅(*)—NH_2，实际得 C₆H₅(*)—NH_2，故该题示历程并不正确。

6）以光学纯 C₆H₁₁—*CHClCH₃ 为原料，若生成游离碳正离子，产物无光学活性，为外消旋体。

7）选择两种原料如 C₆H₅—$OCOC_2H_5$ 或 R—C₆H₄—$OCOCH_3$ 混合在一起反应，看产物分布。

7-3

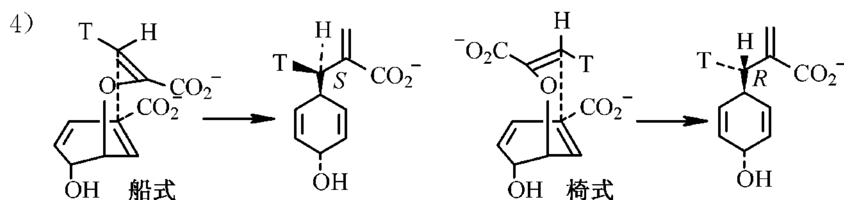
1)



2) 是协同的加成反应,过渡态由 sp^2 原料转化而成 sp^3 杂化状态。

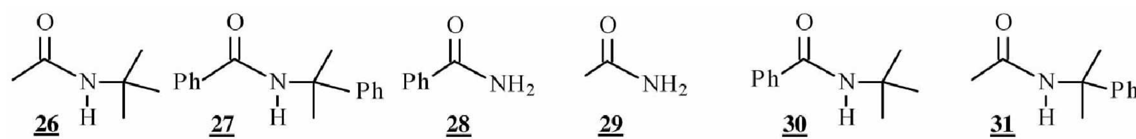
3) 以 ***O**H^- 为碱,若为机理 a),在反应未完成前回收原料可检测到 PhC^***O**COPh。

4)



5) 环丁烷上用一个标记同位素 C,若为机理 b),产物中苯环上会出现标记碳。

6) 将**15** 和**16** 一起反应,除分子内反应产物**26**、**27** 外,还可得**28**、**29** 及交叉重排产物**30**、**31**。若再以光学活性叔烷基取代肟为原料,产物的光学活性消失。



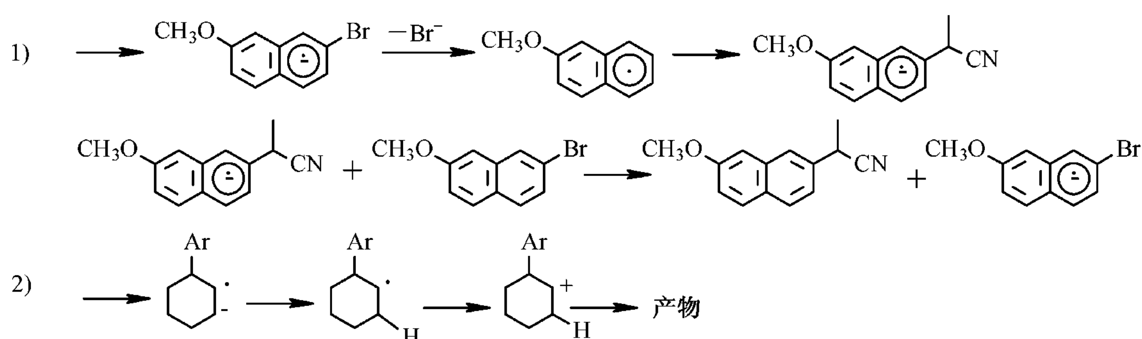
7) 第一步是决速步骤。

8) 稀酸中水解,水分子进攻质子化酯。D_3O^+ 酸性强,质子化酯浓度高,故反应快。浓酸介质下生成碳正离子,水进攻碳正离子,决速步骤包括 O—H(D)键,故在重水中反应慢。

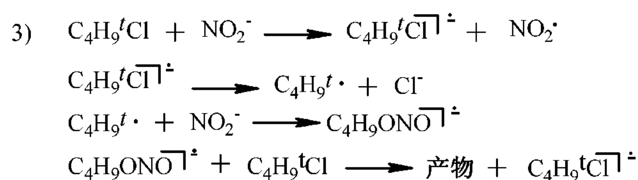
7-4

1)

2)

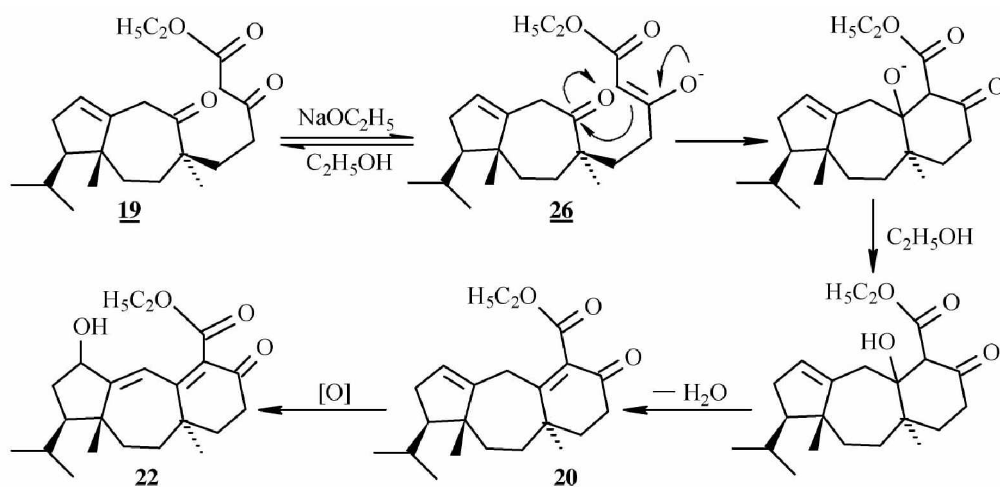


3)



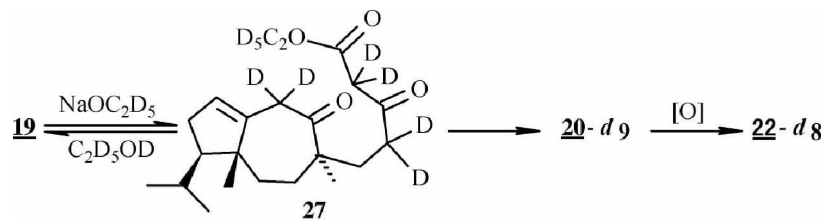
7-5

1) **21** 和 **22** 的结构差别很大,它们不应该是经由同一个机理从 **19** 而来的。这里有两个竞争的羰基缩合反应过程。根据产物和原料的结构差异,一个过程为:

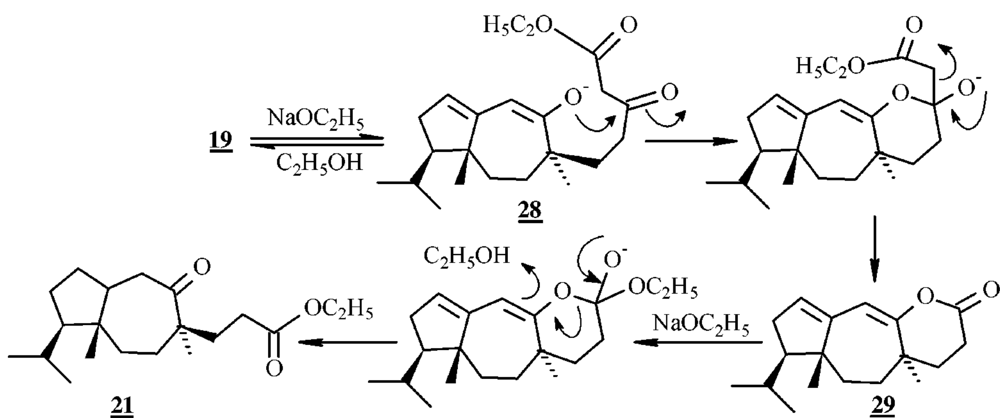


<u>23</u> 由<u>22</u> 继续氧化而生成。

2）六个羰基 α-酸性氢加上酯交换乙氧基共 11 个氢被氘取代生成 <u>27</u>，再如上反应：



从不能得到 <u>25</u> 来看，<u>19</u> 的七元环上羰基是生成 <u>21</u> 所必需的。<u>19</u> 中有非共轭的烯、酮活化的酸性氢，故反应可生成烯醇负离子 <u>28</u>，发生另一个羰基缩合反应。烯醇氧负离子 <u>28</u> 进行亲核环化加成生成内酯 <u>29</u>，后者由乙氧基加成再内酯开环生成 <u>21</u>。



第 8 章

8－1 (1) 后者；(2) 后者；(3) 后者；(4) 前者；(5) 后者；(6) 前者；(7) 前者；(8) 前者；(9) 前者；(10)前者

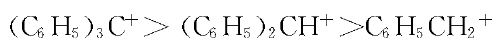
8－2 I^- 为强亲核试剂，有利于 S_N2 反应的进行，故按 S_N2 机理比较。

(1) 前者； (2) 后者； (3) 前者； (4) 前者； (5) 后者； (6) 前者。

8－3 溶剂分解的递减顺序为(1)＞(4)＞(3)＞(2)＞(5)。

8－4 与 CH_3I 反应的活性顺序为(1)＞(7)＞(5)＞(4)＞(6)＞(2)＞(3)。

8－5 碳正离子的稳定性顺序与反应速率是一致的，即：

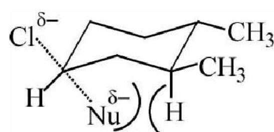


对甲氧基苄基氯反应速率很快是因为共振作用使正电荷得到分散所致。而间位甲氧基则因具有－I效应，使正电荷更加集中，故反应速率较慢。

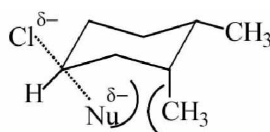
8－6 (1)、(2)、(4)、(6)不能进行，因为 OH^-、F^-、NH_2^-、CN^- 都是不好的离去基团。

(3)、(5)可以进行，因为 OTs^-、I^- 是好的离去基团。

8－7 (1) 当亲核试剂从 C－Cl 键的背后进攻时，其过渡状态**1**受直立键 H 的排斥作用，而**2**受直立键 CH_3 的排斥作用，**2**所受的排斥力大于**1**，过渡状态的势能较高，故反应速率比**1**慢。



1 排斥力小

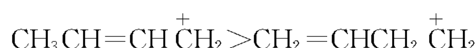


2 排斥力大

(2) 决定反应速率的关键步骤是离解为相同的碳正离子中间体，**3**的 Cl 原子位于直立键，其位能比**4**高，达到过渡状态所需的活化能较低，故反应速率比(**4**)快。

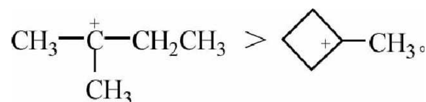
8－8 (1) $C_6H_5SO_2CH_2CH_2Cl$ 的反应较快。因为在丙酮的 KI 溶液中，反应趋于 S_N2 反应，$C_6H_5SO_2CH_2Cl$ 中砜基的空间效应，对 I^- 离子进攻中心碳原子有排斥作用。

(2) $CH_3CH{=}CHCH_2OTs$ 的溶剂解反应快。因为碳正离子的稳定性顺序是：



(3) $C_6H_5S(CH_2)_4Cl$ 的溶剂解反应较快，因为中间体分子内邻助效应的稳定性差别。

(4) $(CH_3)_3CCH_2OTs$ 的溶剂解反应较快，因为重排后碳正离子的稳定性顺序是



(5) (环戊烯基-CH(H)CH₂CH₂OBs 结构式) 的溶剂解反应较快。p 电子和碳正离子形成非经典碳正离子，使中间体稳定。

(6) (3,5-二(三氟甲基)苯基-CHOSO₂CH₂CF₃(CH₃) 结构式) 的溶剂解反应较快。因为—$OSO_2CH_2CF_3$ 是更好的离去基团。

(7) (CH₃-C₆H₄-C(CH₃)₂-OC(=S)C₆H₅ 结构式) 的溶剂解反应较快，其中间体碳正离子可通过共振作用而稳定。当 G＝－CF_3 时，将使中间体碳正离子的稳定性下降。

(8) (邻-C₆H₅OOC-C₆H₄-CH(Br)-C₆H₅ 结构式) 的溶剂解反应较快。

这是因为其产生的邻基促进效应(邻基羰基氧参与的结构式)而有利于 Br^- 的离去。

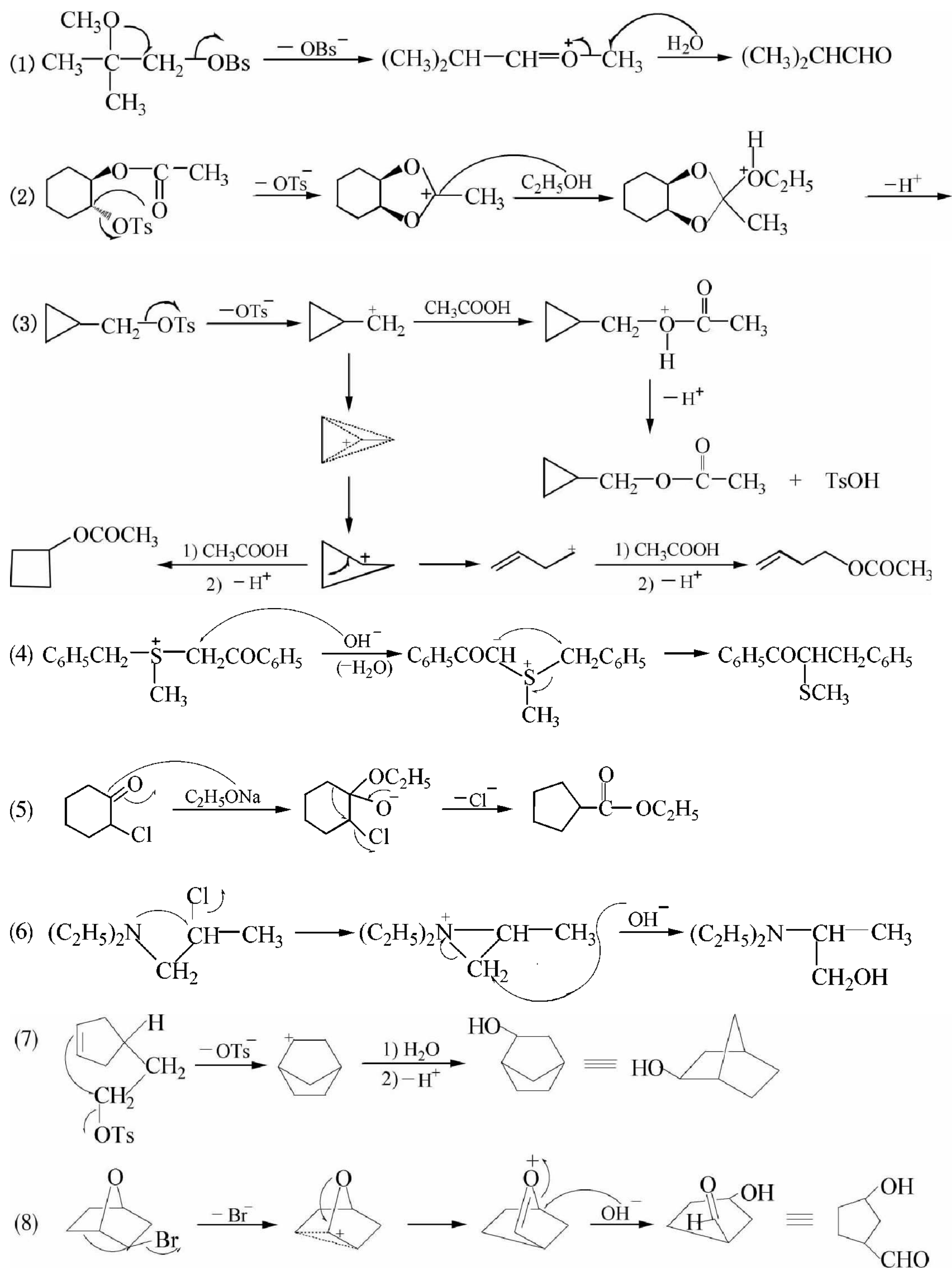
(9) (7-OTs 降冰片烷结构式) 的溶剂解反应较快。(桥头 OTs 降冰片烷结构式) 受桥键的牵制作用，不易生成碳正离子中间体。

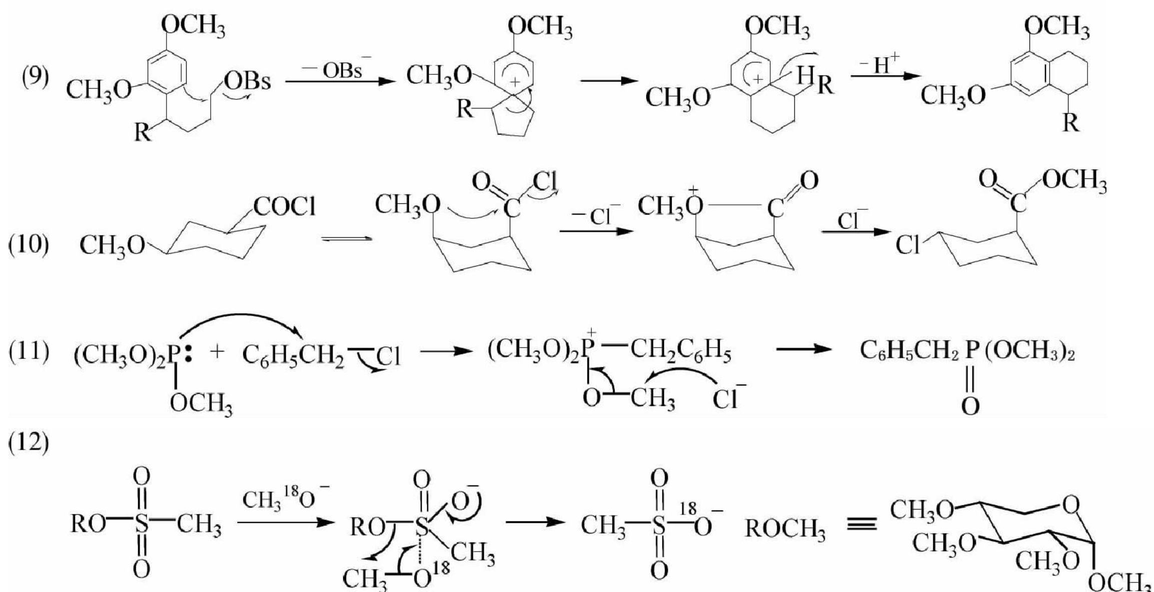
（10）（1-金刚烷基OTs）的溶剂解反应较快。

这是因为与—CH_2—相比，>C=CH_2 具有一定的—I 作用，从而不利于—OTs 的离去。

8-9 决定反应速率的关键步骤是离子对的形成，进攻基团可以是 H_2O，也可是 N_3^-，过渡状态既没有 N_3^- 参与也没有 H_2O 参与。其余 5%是构型保持的产物，这可能是由溶剂分开的离子对生成的。

8-10





8-11 (1)反应按 S_N1 机理进行。<u>6</u> 的中间体碳正离子稳定,并使原化合物的张力因键角的增大而减小。

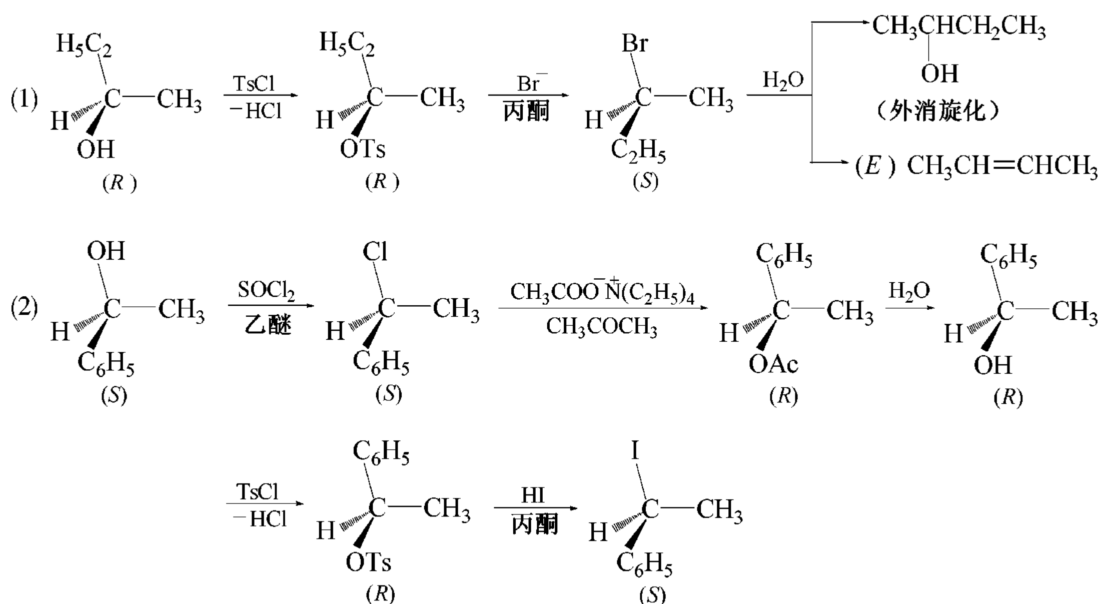
(2)<u>8</u> 的中间体碳正离子不仅稳定性差,而且张力较大,故反应速率慢;而<u>7</u> 的中间体碳正离子则较稳定。

(3) 邻基促进和生成桥连离子对。由加入盐对该反应不产生影响(即没有盐效应)说明由溶剂分开的离子对的逆转并不重要,但一定被分解成溶剂分开的离子对。在反应过程中,由于内侧受桥电子的保护,而外侧又受到离去基团 OBs^- 的保护,因此,由溶剂进攻紧密离子对的可能性是不大的。

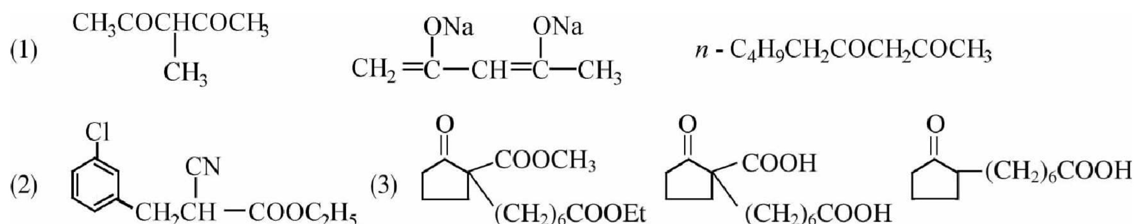
(4) 作为 Cl 原子并不是一个很好的离去基团,可以设想若反应物分子中存在一个能使过渡状态能量降低或使反应中间体得到稳定的基团,则可加速反应。$C_6H_5CH_2Cl$ 的甲醇离解速率较快是因为 S 原子上的未共用电子对产生共振作用,使过渡状态的能量降低,进而加速反应的。$C_6H_5SCH_2CH_2Cl$、$C_6H_5SCH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ 甲醇解的相对速率也较快,主要是借助 S 原子上的未共用电子对的参与作用,生成环状锍正离子中间体,使得过渡状态的能量降低的缘故。

至于三元环的相对速率比五元环略大,则是因三元环的张力所致。$C_6H_5SCH_2CH_2CH_2Cl$ 的相对速率最小是因为四元环的锍正离子中间体不易形成。$C_6H_5S(CH_2)_5Cl$ 虽然能形成较为稳定的六元环中间体,但由于六元环构象与苯环的空间影响,使得 CH_3O^- 的进攻受到一定的屏蔽作用,故其相对速率小于五元环,但大于四元环。

8-12



8-13



第9章

9-1 (4)>(3)>(8)>(2)>(1)>(7)>(6)>(5)。

9-2 (4)>(3)>(2)>(1)>(5) 。

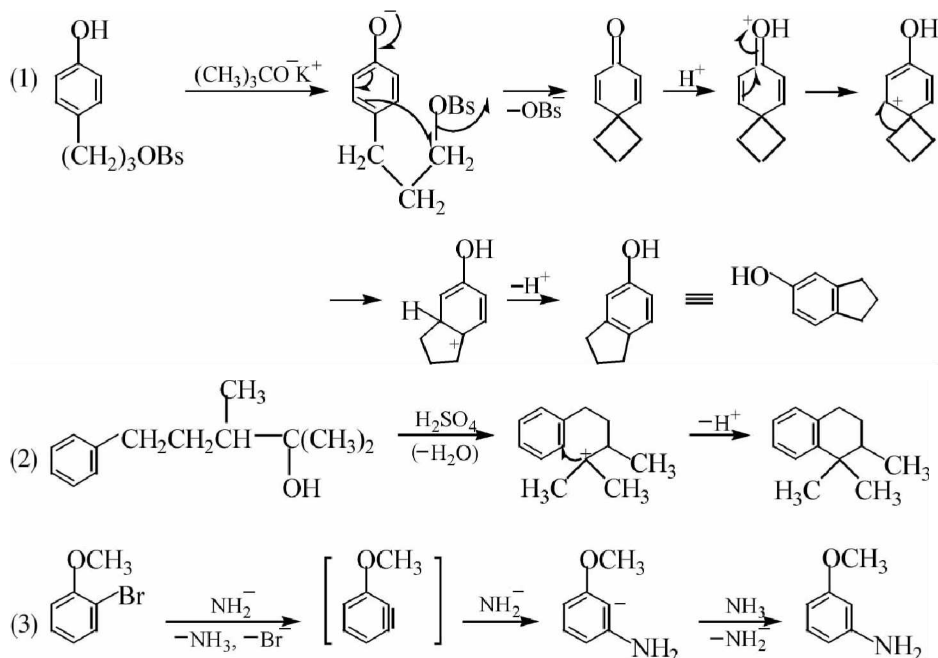
9-3 (1) 3-甲氧基苯胺;(2) 4-氟苯胺;(3) 3-三氟甲基苯胺;(4) 3-甲基苯胺;(5) 3,4-二氯苯胺;(6) 3,5-二甲基苯胺;(7) 2,5-二甲基-4-氯苯胺。

9-4 硝化反应:f_p=68.55; f_m=2.59; p-/m-=13.23

氯化反应:f_p=1230; f_m=4.977; p-/m-=123.57

9-5 差别并不完全是由取代基对苯环上电子云密度的影响造成的,这里一个很重要的原因就是烷基取代基的空间效应。

9-6



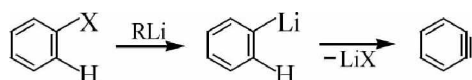
9-7 (1) 磺化反应是可逆的。萘的α-位电子云密度较高,比β位容易发生亲电取代反应;但β-萘磺酸比α-萘磺酸稳定。低温有利于α-萘磺酸的生成——反应受动力学控制。高温有利于β-萘磺酸的生成——反应受热力学控制。

(2) $-NHCOCH_3$ 是第一类定位基,但2,6-位有甲基时,由于空间效应,破坏了N上的未共用电子对所在轨道与苯环的共轭,致使$-NHCOCH_3$ 的供电子作用消失,故硝基进入3-位。

(3) 在浓的强酸介质中,$PhNMe_2$ 几乎完全以 $Ph\overset{+}{N}HMe_2$ 形式存在,而在较弱的酸性条件下,$PhNMe_2$ 并未完全质子化,游离的氨基是一个邻、对位定位基。

9-8 卤代芳烃与$NaNH_2$(或KNH_2)在液氨中的反应,卤素的活性次序是邻位氢原子的酸性和离去基团离去能力两种因素综合影响的结果,故离去基团的活性次序是 Br>I>Cl≫F。

有机锂与卤代芳烃的消除－加成反应取决于锂化反应的活性，即邻位氢原子的酸性，故离去基团的活性次序是 Br＞I＞Cl≫F。



9-9　当用 1mol 的 $AlBr_3$ 处理化合物 **1** 时，由于甲氧基使苯环活化，故 F-C 酰基化反应发生在活化了的苯环上，生成产物 **2**。当用 3mol 的 $AlBr_3$ 处理化合物 **1** 时，$AlBr_3$ 不仅与酰氯上的氯配合，还与甲氧基上的氧原子的未共用电子配合，从而使苯环上的电子云密度降低而钝化，因此，F－C 酰基化反应发生在苯环上。同时，配合还可使芳醚发生断键，故生成产物 **3** 和 **4**。

9-10

(1)

O_2N–$C_6H_3(NO_2)$–Cl + $NC\bar{C}HCOOC_2H_5$ ⟶ O_2N–[$C_6H_3(NO_2)$]$^-$–C(Cl)(CN)$CHCOOC_2H_5$ $\xrightarrow{-Cl^-}$

(2)

Br–C_6H_4–OCH_3 + $^+NO_2$ —按① ⟶ Br–(H)(NO$_2$)环=$\overset{+}{O}CH_3$ $\xrightarrow{-H^+}$ Br–$C_6H_3(NO_2)$–OCH_3

—按② ⟶ (Br)(O_2N)环=$\overset{+}{O}CH_3$ (IPSO取代) $\xrightarrow{-Br^+}$ O_2N–C_6H_4–OCH_3

(3)

$\xrightarrow{-OTs^-}$ C_6H_5–C(CH_3)$_2$–$(CH_2)_3\overset{+}{C}H_2$ $\xrightarrow{CH_3COOH}$ $\xrightarrow{-H^+}$ C_6H_5–C(CH_3)$_2$–$(CH_2)_4OCOCH_3$

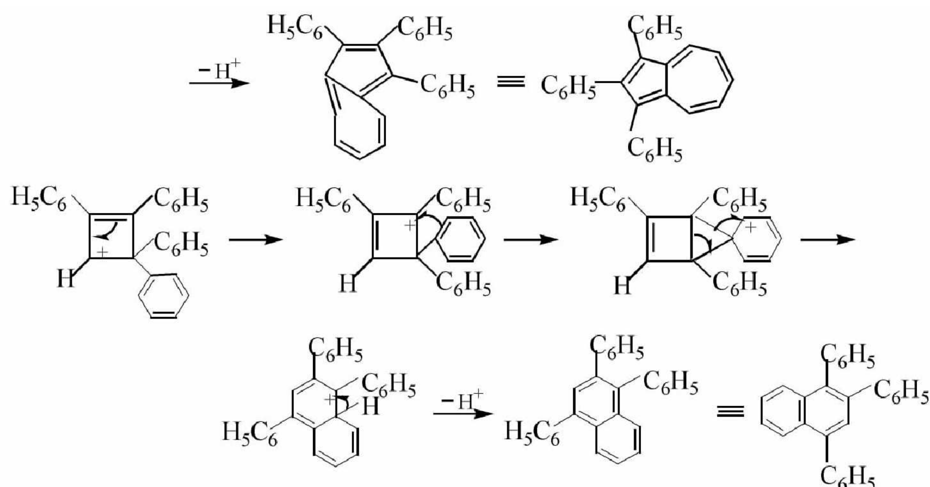
C_6H_5–C(CH_3)$_2$–$CH_2CH_2CH_2\overset{+}{C}H_2$ ⟶ (螺环正离子) ⟶ $\xrightarrow{CH_3COOH}$ $\xrightarrow{-H^+}$ $C_6H_5(CH_2)_4$–C(CH_3)$_2$–$OCOCH_3$

$C_6H_5(CH_2)_3CH(H)$–$\overset{+}{C}(CH_3)$–CH_3 $\xrightarrow{-H^+}$ $C_6H_5(CH_2)_3CH{=}C(CH_3)_2$

(4)

$\xrightarrow[-H_2O]{H^+}$ ⟶ ⟶ ⟶

(中间体结构式，取代基均为 C_6H_5)



第 10 章

10－1 (1) b>c>d>a;(2) d>c>a>b;(3) a>b>c

10－2 e>b>d>c>a

10－3 d>c>b>e>f>a

10－4 (1) HI 与丙烯在二氧六环中反应速率快。(反应活性 HI>HBr)

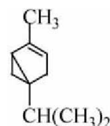
(2) HOCl 与 2-丁烯在水中的反应快。(当 C═C 双键上连有供电子基团时,将增加反应活性)

(3) Br_2 与异丁烯在硝基甲烷中反应快。(从反应中间体溴鎓离子的稳定性考虑)

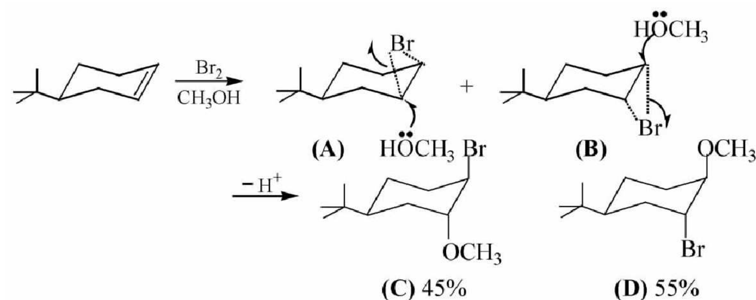
(4) 在 $1mol \cdot L^{-1}$ HNO_3 水溶液中反应速率快。(在酸催化下有利于叔丁基碳正离子的生成)

(5) 与 $C_6H_5COC{\equiv}CH$ 反应快。(吸电子基团的存在,有利于亲核加成反应的进行)

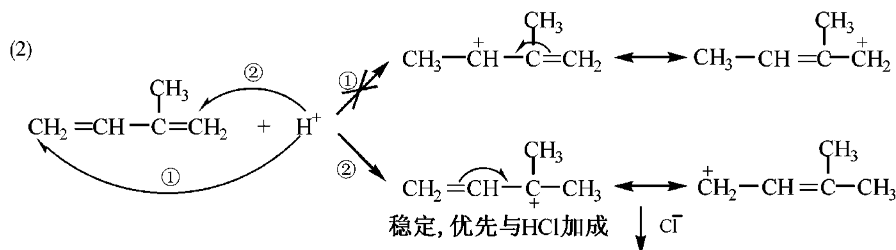
(6) Br_2 与亚甲基环戊烷在醋酸中反应快。(从产物的稳定性考虑)

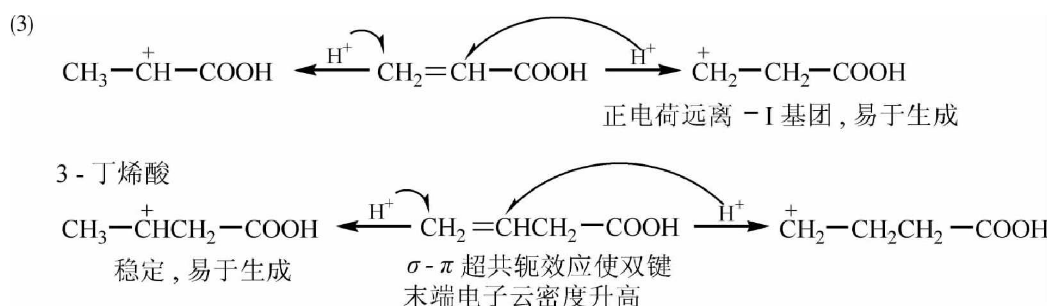
(7) 反-3-己烯快。(8) 甲氟乙烯快。(9) 2-苯丙烯快。(10) 

10－5 (1) 4-叔丁基环己烯与 Br_2 的加成可形成两种三元环的溴鎓离子中间体(A)和(B),其中形成(B)时的空间位阻较小,因此占的比例要大些,由它得到的产物(D)为 55%。三元环倾向以直立键的形式开环,故两种产物(C)和(D)为直立键加成产物。



(2)

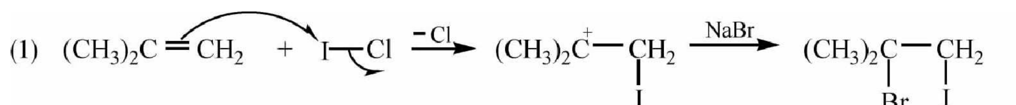


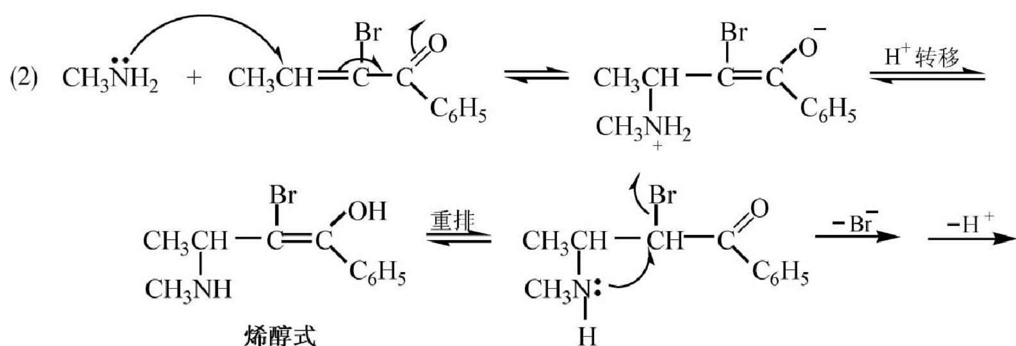


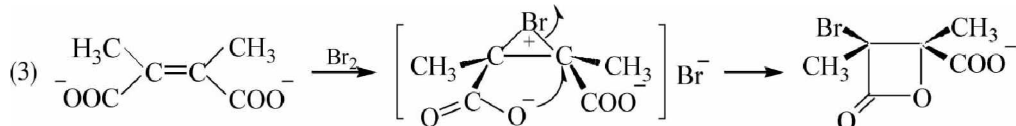
(4) 因为第一步加成二者都很快，但在第二步与溴结合时，$C_6H_5CH=CH_2$ 生成的开链中间体存在的共振稳定作用较前者大，故与溴结合的活性相对降低。然而同 C_6H_5SCl 加成时，因为生成了环状正离子，稳定性相差并不大。

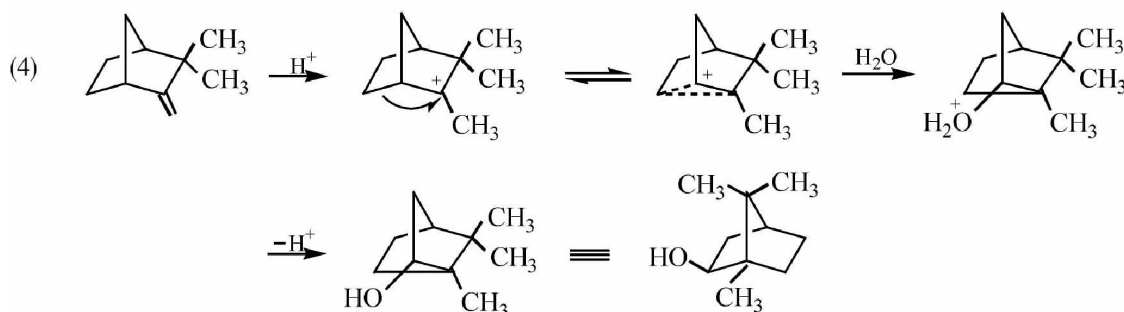
(5) 1,2-二甲基环己烯在弱极性溶剂 CH_3OH 中与 HCl 反应是按三分子机理(AdE3)进行的，故主要发生反式加成，因而产物 **1** 占优势。然而，1,2-二甲基环己烯在强极性溶剂 CH_3COCl 中与 HCl 反应是按离子对机理(AdE2)进行的，强极性溶剂使离子对得到较大程度的稳定，故主要发生顺式加成，因而产物 **2** 占优势。

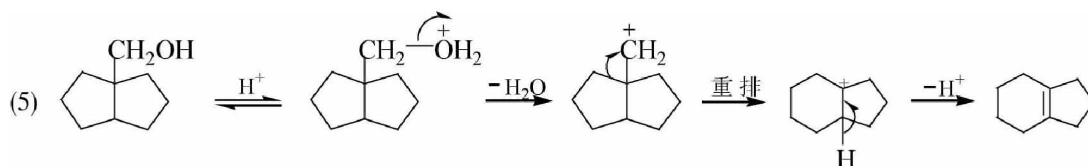
10-6



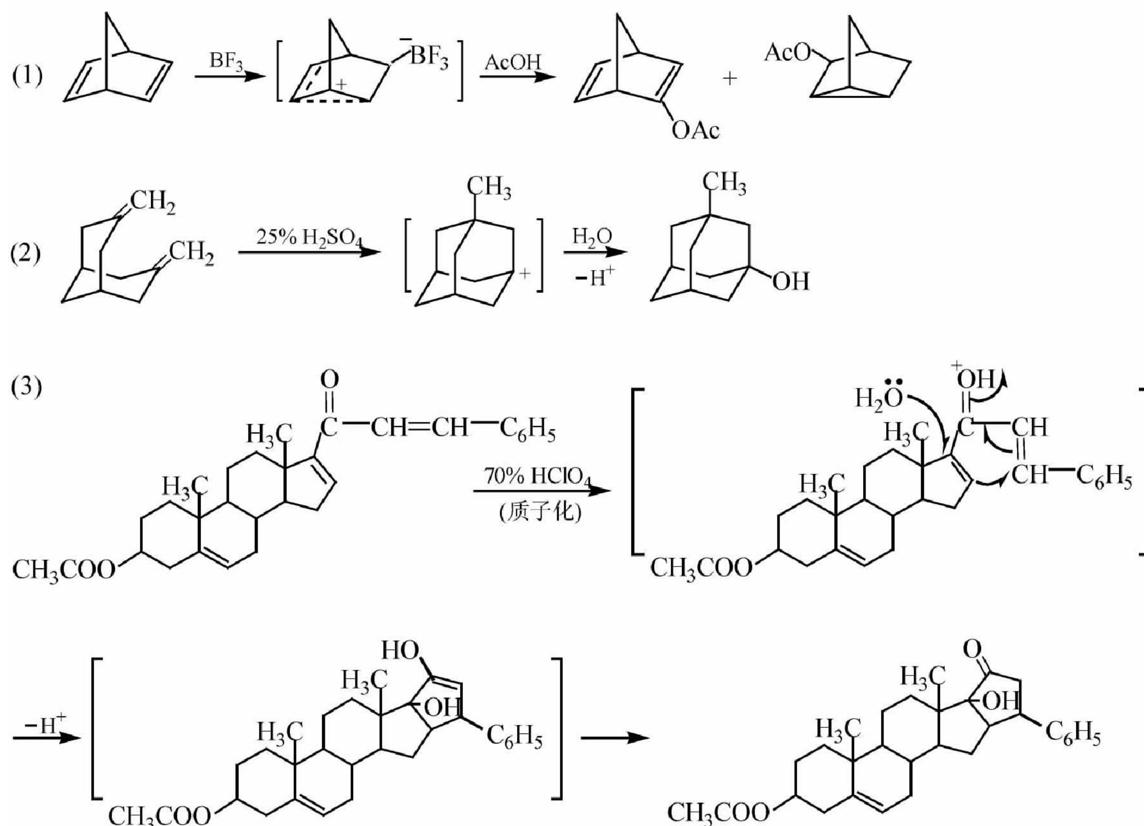




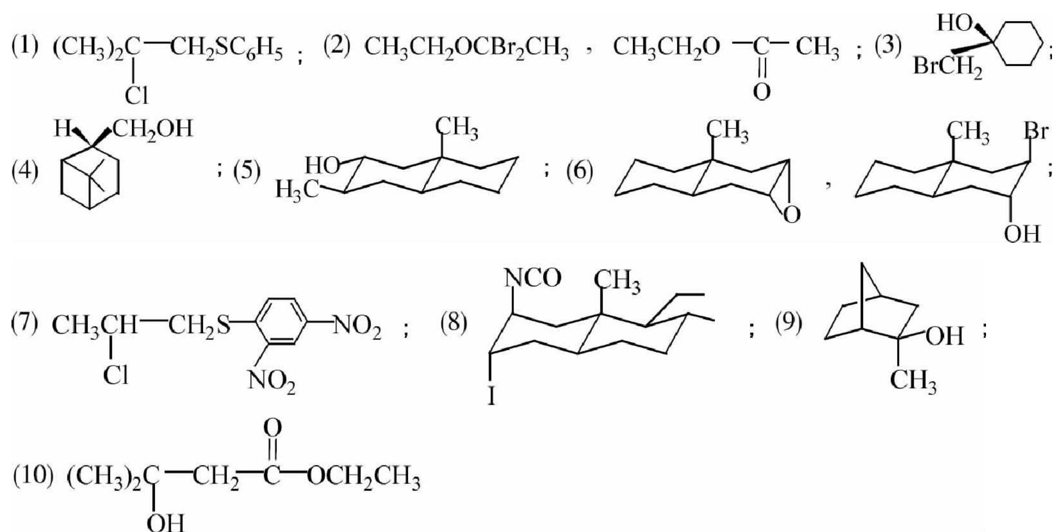




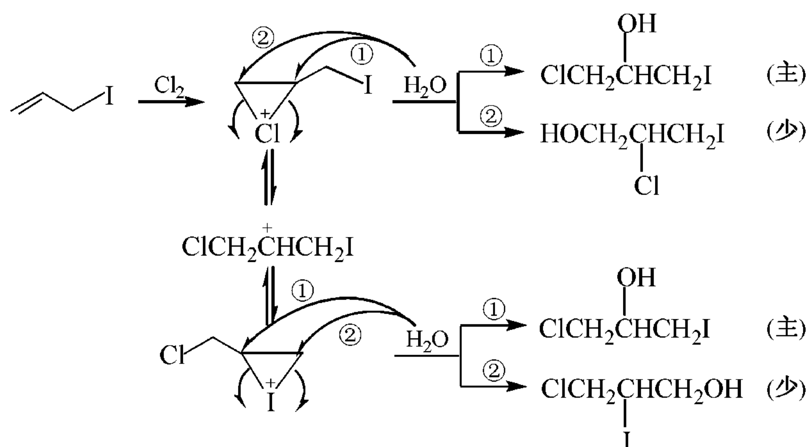
10－7


(1)
BF3
AcOH
OAc
AcO
(2)
CH2
25% H2SO4
H2O
−H+
CH3
OH
(3)
70% HClO4
(质子化)
CH3COO
H3C
C6H5
−H+

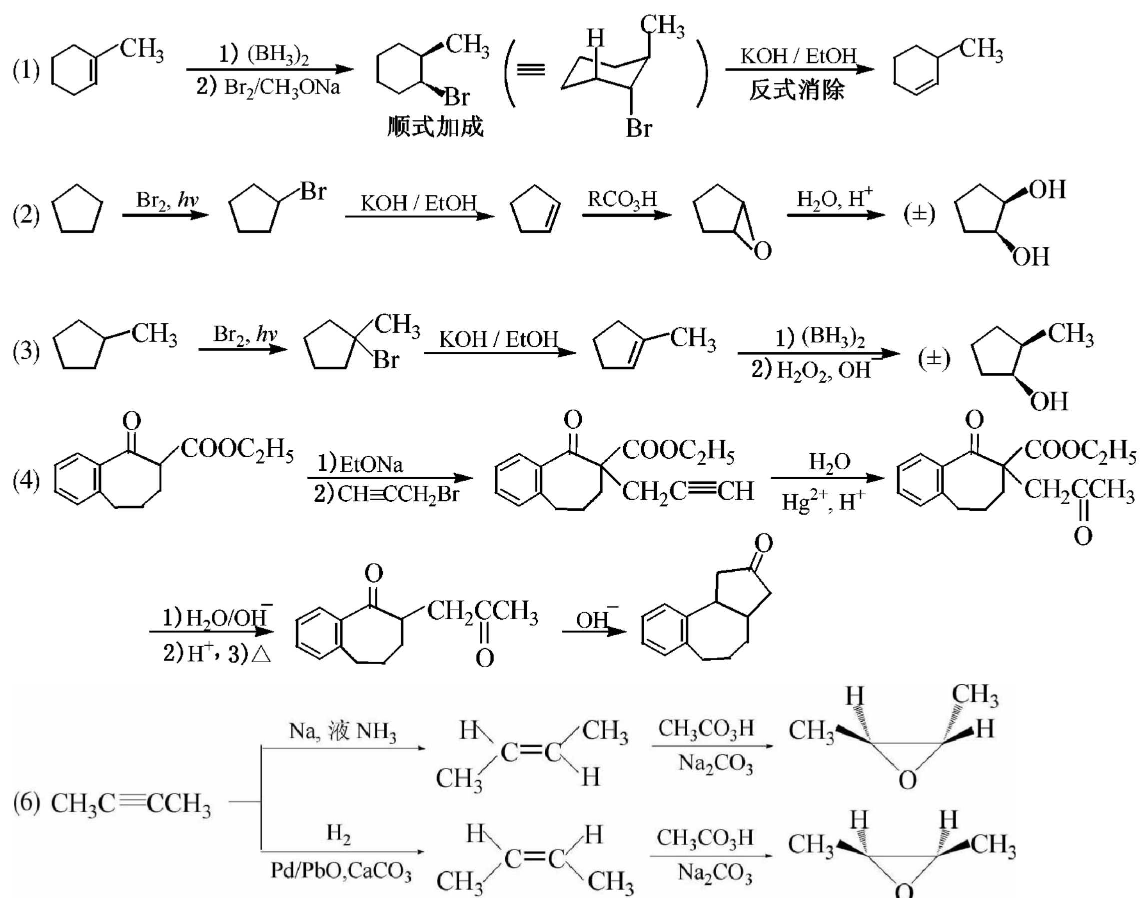
10－8


(1) (CH3)2C—CH2SC6H5 ; (2) CH3CH2OCBr2CH3 , CH3CH2O—C—CH3 ; (3)
Cl
HO
BrCH2
(4) H CH2OH ; (5) HO H3C ; (6)
(7) CH3CH—CH2S—NO2 ; (8) NCO CH3 ; (9) OH CH3 ;
NO2
I
(10) (CH3)2C—CH2—C—OCH2CH3
OH

10－9



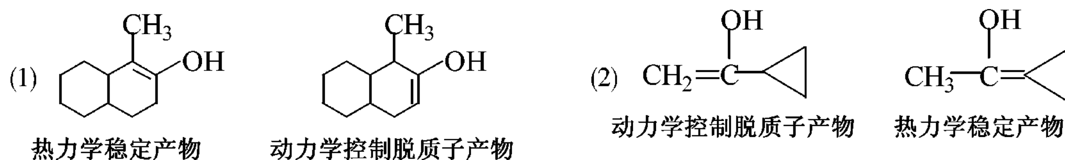
10－10

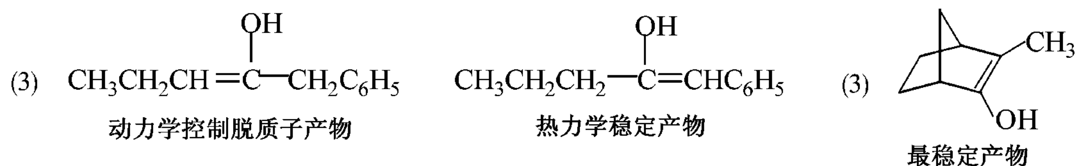


第 11 章

11－1 (1) 后者；(2) 后者；(3) 前者；(4) 前者；(5) 后者；(6) 前者。

11－2





11-3 (1) b > a; (2) b > a; (3) a > b > c

11-4 (1) c>d>b>a; (2) d>a>b>c; (3) c>b>a>d; (4) a>c>d>b

11-5

(1) H, OH, CH_3 OH, H, CH_3 (2) C_6H_5, H, OH, CH_3, H, C_6H_5 (3) OH, C_6H_5, CH_3, H, C_6H_5, H

(4) OH, H   (5) C_2H_5, H, OH, H, C_6H_5, CH_3 (6) $(CH_3)_3C$, CH_3, H_3C, OH 顺式催化氢化

(7) CH_3, CH_3, CH_3, OH, H, CH_3 (8) H, H, OH   (9) $CH_3COCH(CH_2COOC_2H_5)COOC_2H_5$ $CH_3COCH_2CH_2COOH$

(10) $COOC_2H_5$, $COOC_2H_5$ COOH   (11) O, $COOCH_3$, $CH_2(CH_2)_5COOC_2H_5$

(12) $CH_2CH(CN)COOC_2H_5$, Cl CH_2CH_2CN, Cl   (13) H, C, O, O, CH_3

(14) O   (15) O, H, C=C, H, CH_2, CH_2CH_3 (16) O, C, CH—CH(OH)—CH—$CH_2OCH_2C_6H_5$, CH_3, CH_3

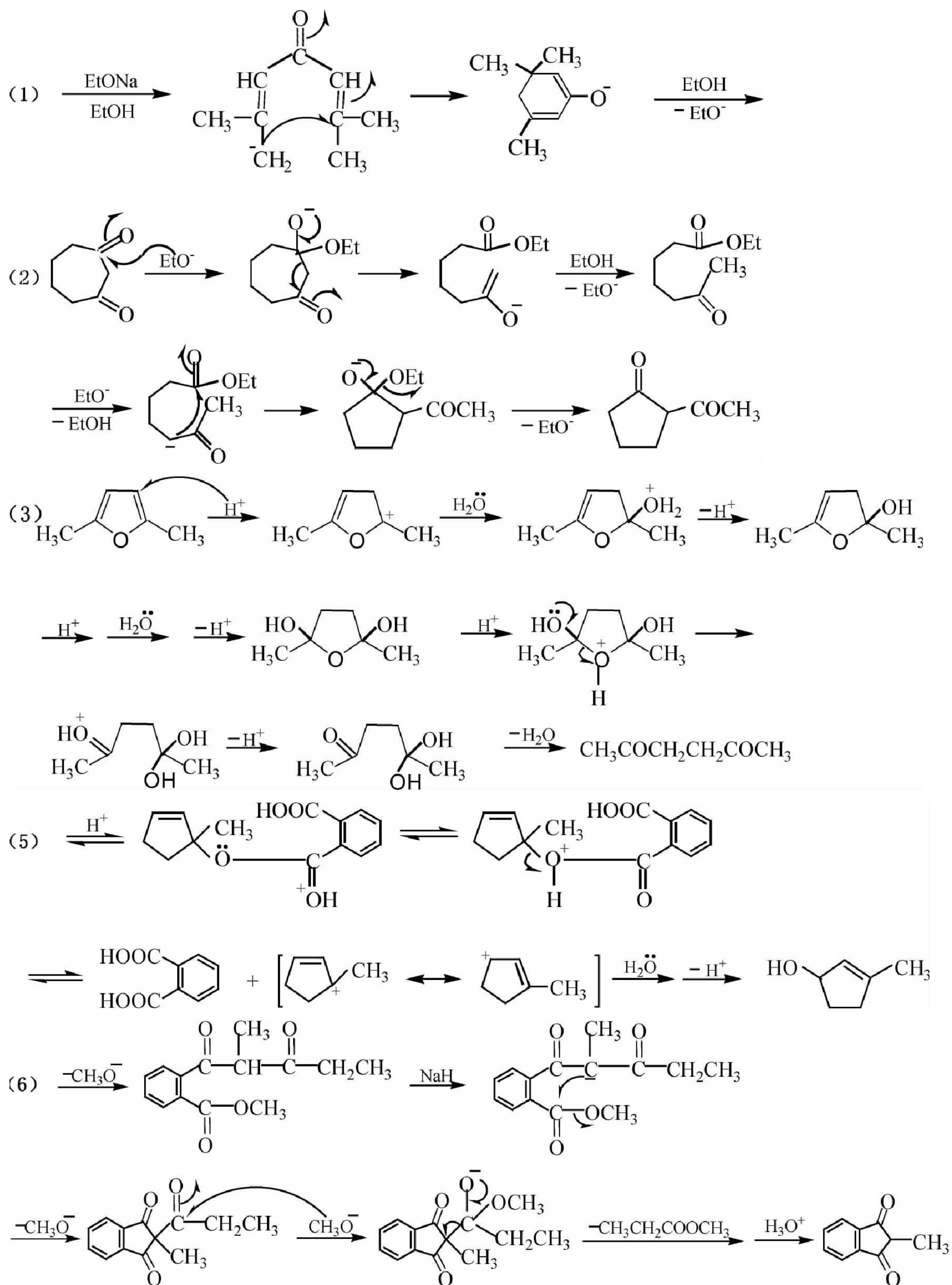
(17) $CH_3(CH_2)_3CH(CH_2CH_3)CH=C(COOC_2H_5)_2$ (18) $CH_3CH_2CH(CH_3)-C(=O)-C(CH_2CH_3)(CH_3)-COOC_2H_5$

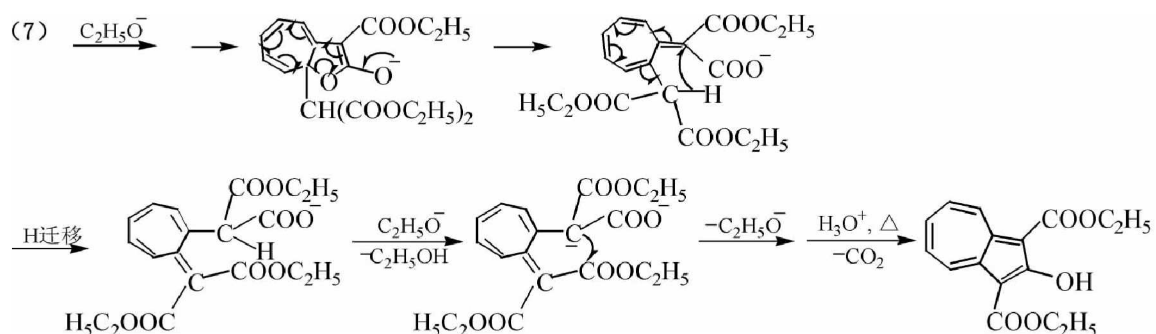
(19) $COOC_2H_5$, CH_3, H_5C_2OOC, O   (20) $C_6H_5CH_2O$, O, CH_3, O, $COOCH_3$, $C_6H_5CH_2O$, O

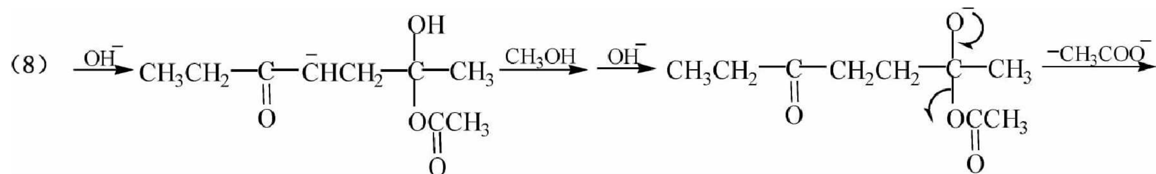
(21) $COCH(CH_2CH_3)COOC_2H_5$, N   (22) H, $COOC_2H_5$, O, OH, H   (23) CH_3, CH_3, CH_3, CH_2

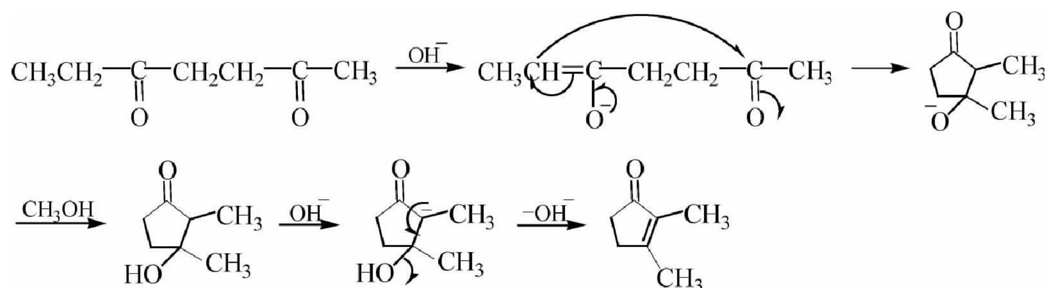
(24) $CH_2=C(CH_2CH_3)-CH=CH-COOC_2H_5$ (H, H)   (25) H, O, $COOC_2H_5$, H_5C_6, C_6H_5

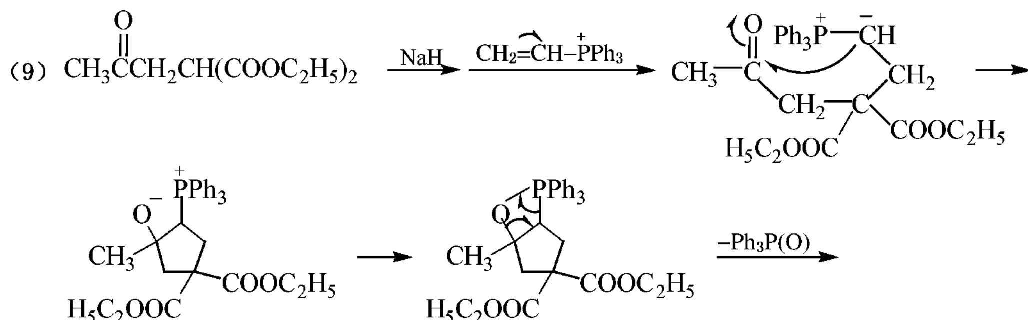
11－6

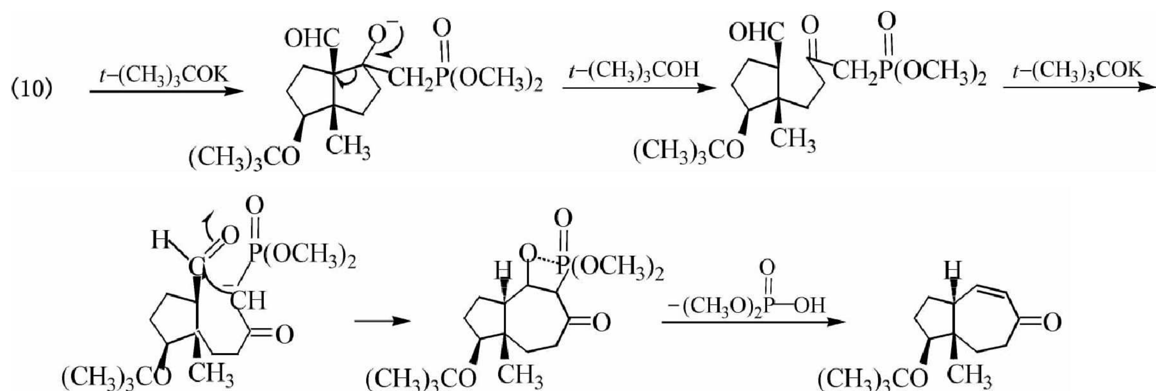




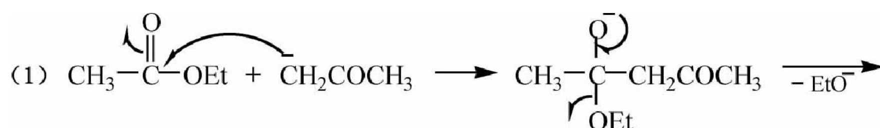


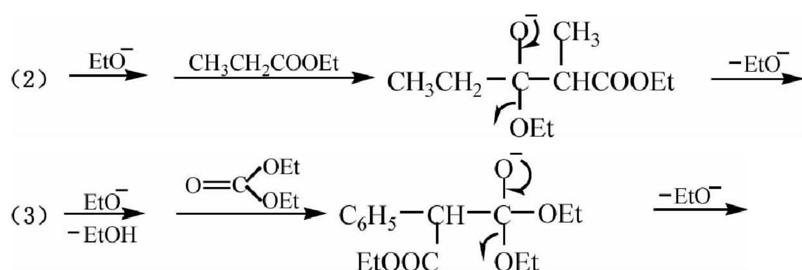




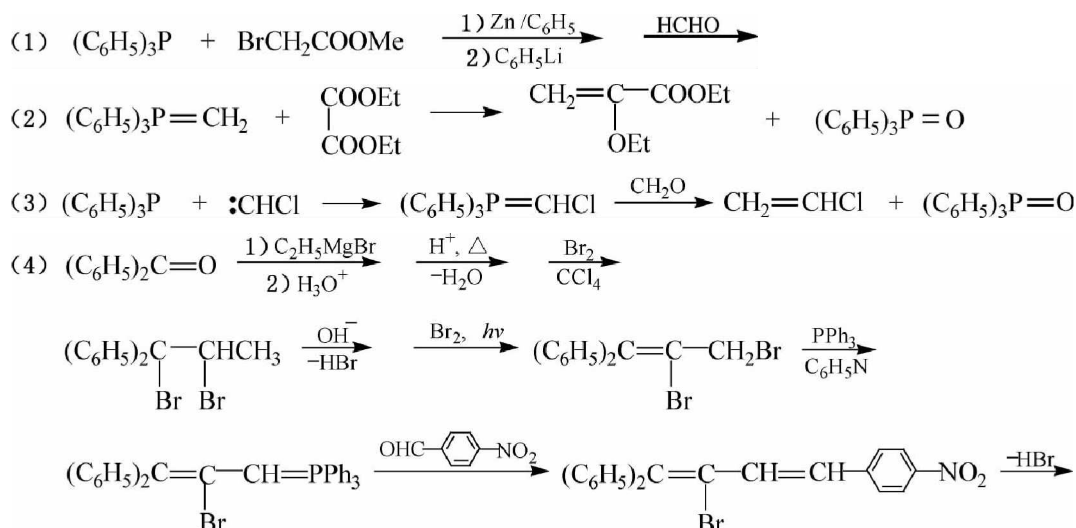


11－7





11－8



第 12 章

12－1 (1) c ＞ d＞ a＞ b (2) d＞ e＞ b ＞ a＞ c

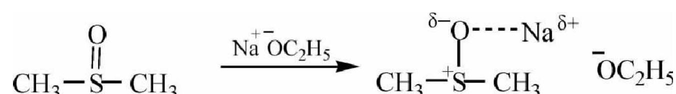
12－2 b ＞ c ＞ a＞ d＞ e(从 β－H 的酸性考虑)

12－3 从 R 为不同基团时对 β-H 酸性的影响和产物的稳定性诸方面考虑。

(1) 当 R＝H 时,只有一个 β－C 上的三个氢可以发生 E2 反应。R＝CH_3 时,有两个 β-C 上的六个氢可以发生 E_2 反应,故后者消除较快。当 R＝C_6H_5 时,使 β-H 的酸性增强,从而有利于 E2 消除过渡态的形成,且生成物因存在 π－π 共轭效应而稳定,故消除较快。当 R＝C_2H_5 时,尽管有 5 个 β-H 可以消除,但因 C_2H_5 中—CH_2—上的氢原子受本身相连甲基的＋I 效应和空间效应的影响,使 β-H 的酸性减弱,导致消除反应变慢。

(2)当 R＝H 时,为正常的 E2 反应。R＝CH_3,＋I 效应的影响,使 β-H 的酸性较前者要弱,故反应速率较前者慢。当 R＝C_6H_5 时,因－I 效应,β-H 的酸性大大增强,故 E2 速率提高。

12－4 DMSO 可与 C_2H_5ONa 反应生成较为稳定的络合物,从而使负离子 $C_2H_5O^-$ 更加裸露,提高了夺取 β-H 的能力,故 Hofmann 产物的比例增加。



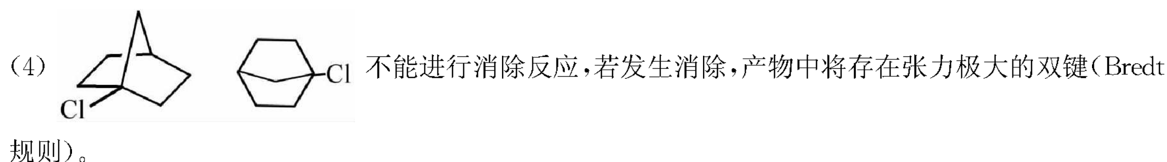
12－5 (1) $(CH_3)_3CCl$ 更容易发生 E2 消除反应。因为在消除反应的过渡状态中,双键已部分形成,烯烃的热力学稳定性随双键碳原子上烷基数目的增多而增大(超共轭效应)。

(2) CH_2＝$CHCH_2CH_2Cl$ 更容易发生 E2 消除反应。因为在过渡态中形成的部分双键与分子中原有的双键发生共轭,使过渡态的活化能降低而易于反应。

(3) 顺式结构的反应物存在着有利于反式消除的构象,故易于发生 E2 反应。

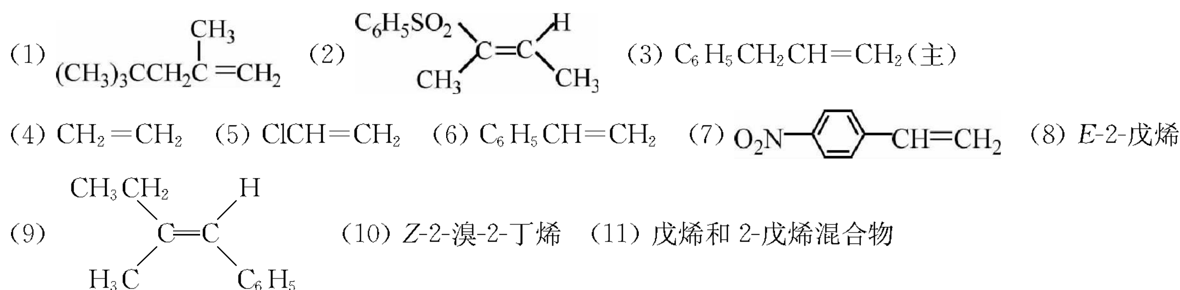


在反式结构中,Cl 原子处于 e 键,难以形成反式共平面的优势构象。

(4)  不能进行消除反应,若发生消除,产物中将存在张力极大的双键(Bredt 规则)。

12-6 (1) 前者;(2) 后者;(3) 后者;(4) 前者;(5) 在叔醇中;(6) 用 2mol/L 的 NaCN 在含水乙醇中的处理。

12-7

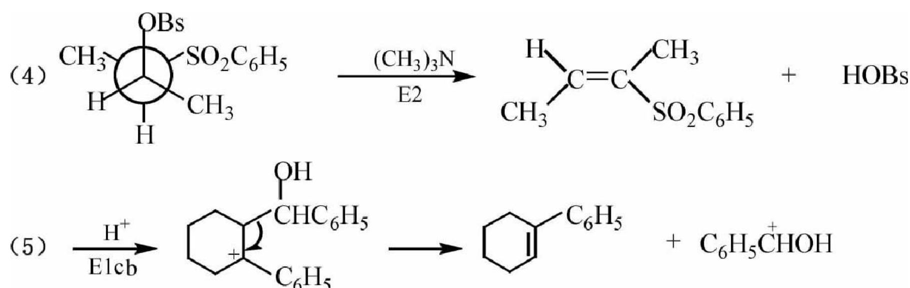


(1) $(CH_3)_3CCH_2C(CH_3)=CH_2$ (2) $C_6H_5SO_2(CH_3)C=C(H)CH_3$ (3) $C_6H_5CH_2CH=CH_2$(主)

(4) $CH_2=CH_2$ (5) $ClCH=CH_2$ (6) $C_6H_5CH=CH_2$ (7) $O_2N-C_6H_4-CH=CH_2$ (8) *E*-2-戊烯

(9) $CH_3CH_2(H_3C)C=C(H)C_6H_5$ (10) *Z*-2-溴-2-丁烯 (11) 戊烯和 2-戊烯混合物

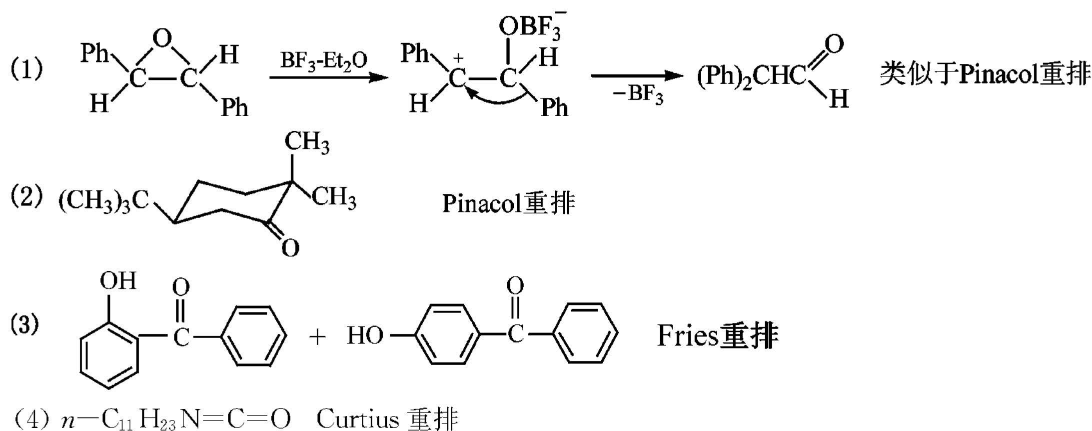
12-8 (1) E1,(2) E1,(3) E1cb,



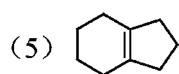
第 13 章

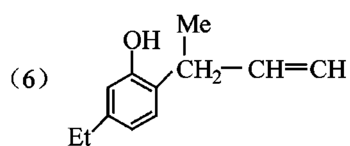
13-1 (1) Beckmann 重排 (2) Witting 重排 (3) Hofmann 重排 (4) Pinacol 重排 (5) Demyanov 重排 (6) Magner-Meerwein 重排 (7) Baeyer-Villiger 重排

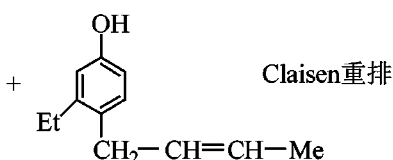
13-2



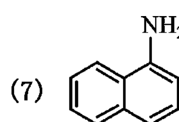
(4) $n-C_{11}H_{23}N=C=O$ Curtius 重排

（5） Demyanov重排

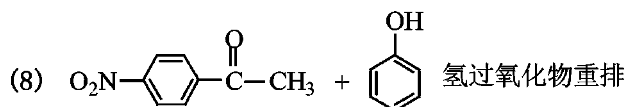
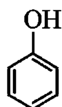
（6）

+ 

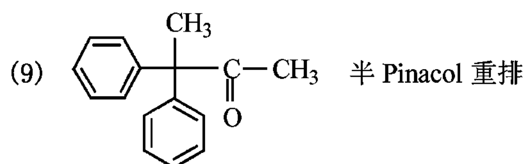
Claisen重排

(7) 

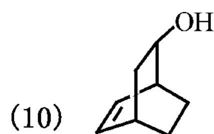
Schmidt重排

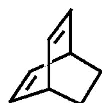
(8) 


氢过氧化物重排

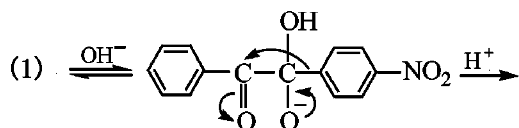
(9) 

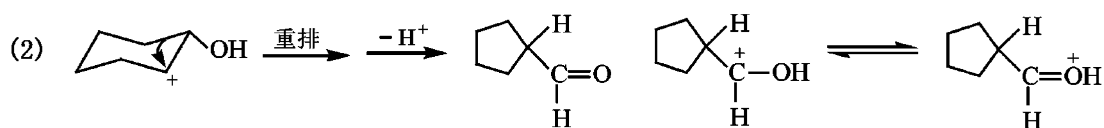
半 Pinacol 重排

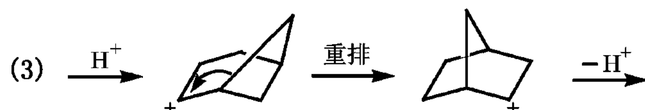
(10) 

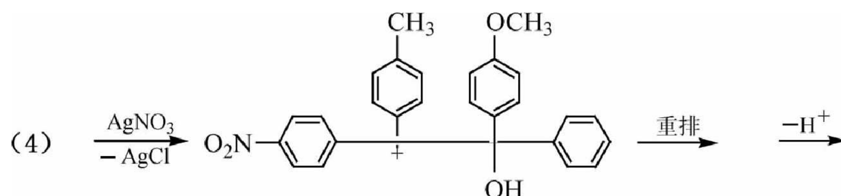

Demyanov重排

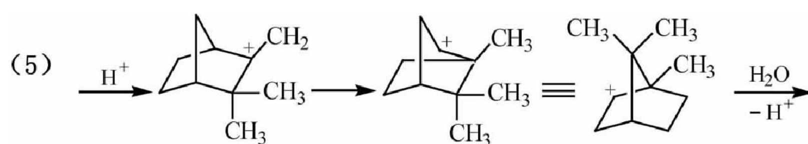
13－3











有机化学学科常用英文文献缩写索引

*Acc*ounts of *Chem*ical *Res*earch
*Acta Chem*ica *Scand*inavia
*Adv*ances in *Carb*ocation *Chem*istry
*Adv*ances in *Carbohydr*ate *Chem*istry and *Biochem*istry
*Adv*ances in *Catal*ysis
*Adv*ances in *Cycloadd*ition
*Adv*ances in *Free Radical Chem*istry
*Adv*ances in *Heterocycl*ic *Chem*istry
*Adv*ances in *Met*al—*Org*anic *Chem*istry
*Adv*ances in *Mol*ecular *Model*ing
*Adv*ances in *Organomet*allic *Chem*istry
*Adv*ances in *Oxygenated Processes*
*Adv*ances in *Photochem*istry
*Adv*ances in *Phys*ical *Org*anic *Chem*istry
*Adv*ances in *Protein Chem*istry
*Adv*ances in *Theor*etically *Interesting Mol*ecules
*AldriChim*ica *Acta*
*Angew*andte *Chem*ie
*Angew*andte *Chem*ie, *Int*ernational *Ed*ition in *Engl*ish
*Austr*alian *J*ournal of *Chem*istry
*Bioorg*anic & *Med*icinal *Chem*istry Letters
*Bioorg*anic *Chem*istry (1971)
*Bull*etin of the *Chem*ical *Soc*ietry of *J*a*p*a*n*
*Can*adian *J*ournal of *Chem*istry
*Carbohydr*ate *Res*earch
*Chem*ical *Commun*ications
*Chem*ical *Rev*iews
*Chem*ical *Soc*iety *Rev*iews
*Chem*istry and *Ind*ustry(London)
*Chem*istry *Lett*ers
Chimia
*Chin*ese *J*ournal of *Chem*istry
*Chin*ese *Chem*ical *Lett*ers

*Collect*ion of *Czech*oslovak *Chem*ical *Commun*ications

*Dokl*ady *Akad*emii *Nauk* SSSR

*Eur*opean *J*ournal of *Org*anic *Chem*istry

*Fluorine Chem*istry *Rev*iews

*Fortshr*itte der *Chem*ie *Org*anischer *Natrust*offe

*Helv*etica *Chim*ica *Acta*

*Heteroat*om *Chem*istry

Heterocycles

*Int*ernational *J*ournal of *Chem*ical *Kinet*ics

*Isot*opes in *Org*anic *Chem*istry

*Isr*ael *J*ournal of *Chem*istry

*Izv*estiya *Akad*emii *Nauk SSSR*. *Ser*iya *Khim*icheskaya

*J*ournal für *Prakt*ische *Chem*ie

*J*ournal of *Chem*ical *Res*earch,*Synop*ses

*J*ournal of *Comput*ational *Chem*istry

*J*ournal of *Fluorine Chem*istry

*J*ournal of *Heterocycl*ic *Chem*istry

*J*ournal of *Med*icinal *Chem*istry

*J*ournal of *Mol*ecular *Struct*ure

*J*ournal of *Org*anic *Chem*istry

*J*ournal of *Organomet*allic *Chem*istry

*J*ournal of *Photochem*istry and *Photobio*logy,*A*:Chemistry

*J*ournal of *Phys*ical *Org*anic *Chem*istry

*J*ournal of the *Am*erican *Chem*ical *Soc*iety

*J*ournal of the *Chem*ical *Soc*iety,*Perkin*
*Trans*actions 1:Organic and Bio—Organic Chemistry

*J*ournal of the *Chem*ical *Soc*iety,*Perkin*
*Trans*actions 2:Physical Organic Chemistry

*J*ournal of the *Indian Chem*ical *Soc*iety

*Khim*iya *Geterotsikl*icheskikh *Soedin*enii

*Liebigs Ann*alen der *Chem*ie

*Mendeleev Commun*ications

*Metalloorg*anicheskaya *Khim*iya

*Mol*ecular *Struct*ure and *Energ*etics

*Monatsh*efte für *Chem*ie

*Nat*ural *Prod*uct *Rep*orts

*New J*ournal of *Chem*istry

*Org*anic *Lett*ers

*Org*anic *Mass Spectrom*etry

*Or*ganic *Photochem*istry

*Or*ganic *Prep*arations and *Proced*ures *Int*ernational

*Or*ganic *React*ions

*Or*ganic *Synth*esis:*Theory* and *Appl*ications

*Organomet*allic *React*ions

Organometallics

*Photochem*istry and *Photobiol*ogy

*Pol*ish *J*ournal of *Chem*istry

*Prog*ress in *Heterocycl*ic *Chem*istry

*Prog*ress in *Macrocyclic Chem*istry

*Prog*ress in *Phys*ical *Or*ganic *Chem*istry

Pure and *Appl*ied *Chem*istry

*React*ive *Int*ermediates(Plenum)

*React*ive *Int*ermediates(Wiley)

*Res*earch on *Chem*ical *Intermed*iates

*Sov*iet *Sci*entific *Rev*iews,*Sec*tion *B*,Chemistry Reviews

*Sulf*ur *Lett*ers

*Sulfur Rep*orts

*Surv*ey of *Prog*ress in *Chem*istry

Synlett

Synthesis

*Synth*etic *Commun*ications

Tetrahedron

*Tetrahedron Lett*ers

Tetrahedron:*Asymmetry*

*Top*ics in *Curr*ent *Chem*istry

*Top*ics in *Phys*ical *Organomet*allic *Chem*istry

*Top*ics in *Stereochem*istry

*Usp*ekhi *Khim*ii and its English translation:*Russ*ian *Chem*ical *Rev*iews

*Zh*urnal *Obshch*ei *Khim*ii

*Zh*urnal *Or*ganicheskoi *Khim*ii

“十一五”国家重点图书·化学与应用化学丛书·
化学与应用化学研究生教学用书——系列书目

书名	主编
《高等无机化学》	穆　劲　康诗钊
《高等无机合成》	宁桂玲
《高等配位化学》	朱龙观
《高等有机化学》	荣国斌　袁履冰
《现化有机合成化学》	谢如刚
《精细有机合成》	王利民　邹　刚
《金属有机化学》	何　仁　陶晓春　张兆国
《分离分析化学》	张文清
《波谱分析》	林贤福
《现代仪器分析方法》	杜一平
《量子化学》	陈光巨　黄元河
《绿色化学与化工》	胡常伟
《统计热力学》	李浩然